



JOSUÉ MARIANI SILLA

**ANÁLISE CONFORMACIONAL E
INTERAÇÕES INTRAMOLECULARES EM
ÁCIDOS AROMÁTICOS FLUORADOS E
DERIVADOS**

LAVRAS – MG

2013

JOSUÉ MARIANI SILLA

**ANÁLISE CONFORMACIONAL E INTERAÇÕES
INTRAMOLECULARES EM ÁCIDOS AROMÁTICOS FLUORADOS E
DERIVADOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em Agroquímica, para a obtenção do título de Mestre.

Orientador

Dr. Matheus Puggina de Freitas

Coorientador

Dr. Teodorico de Castro Ramalho

LAVRAS - MG

2013

**Ficha Catalográfica Elaborada pela Divisão de Processos Técnicos da
Biblioteca da UFLA**

Silla, Josué Mariani.

Análise conformacional e interações intramoleculares em ácidos aromáticos fluorados e derivados / Josué Mariani Silla. – Lavras : UFLA, 2013.

121 p. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Lavras, 2013.

Orientador: Matheus Puggina de Freitas.

Bibliografia.

1. Análise conformacional. 2. Interações intramoleculares. 3. Compostos aromáticos. 4. QTAIM. 5. NBO. I. Universidade Federal de Lavras. II. Título.

CDD – 547.637

JOSUÉ MARIANI SILLA

**ANÁLISE CONFORMACIONAL E INTERAÇÕES
INTRAMOLECULARES EM ÁCIDOS AROMÁTICOS FLUORADOS E
DERIVADOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração em Agroquímica, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 14 de agosto de 2013.

Dr. Cléber Paulo Andrada Anconi UFLA

Dr. Cleiton Antônio Nunes UFLA

Dr. Matheus Puggina de Freitas
Orientador

LAVRAS - MG

2013

À minha família, pelo incentivo e por me orientar a seguir a vida sempre com coragem e retidão.

Ao meu orientador, professor Matheus Puggina, pelos ensinamentos de química e por ter me acompanhado em meus trabalhos.

Aos meus amigos, pelo companheirismo.

Com grande sinceridade, dedico.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Lavras e ao Departamento de Química (DQI), pela oportunidade de realizar esta pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo financiamento dos recursos necessários para o desenvolvimento desse trabalho.

RESUMO GERAL

O estudo conformacional permite compreender diversos fatores relacionados a mudanças na reatividade e na atividade biológica de uma estrutura, estando muitos desses fatores relacionados a interações intramoleculares. Sabe-se que, em muitos casos, o átomo de flúor, na ligação C-F, forma ligações de hidrogênio intramoleculares fracas ou, mesmo, não forma tais ligações com hidrogênios acídicos, devido a restrições geométricas. A grande importância de ácidos orgânicos aromáticos para fins biológicos e farmacêuticos, bem como um interesse em métodos convenientes para a introdução de grupos ácidos (borônicos ou carboxílicos) ou seus precursores em moléculas orgânicas, é bem recorrente na literatura. Alguns derivados monossubstituídos de fenilboranos/ácidos fenilborônicos, ácido aminofluorobenzoico e ácido fluorsalicílico foram estudados, para avaliar a força de possíveis ligações de hidrogênio $F\cdots H(O)$, interações $X\cdots B$, bem como outras interações que atuam como forças motrizes do isomerismo conformacional desses compostos. O estudo envolve cálculos teóricos de mecânica quântica e técnicas espectroscópicas de ressonância magnética nuclear e infravermelho.

Palavras-chave: Análise conformacional. Interações intramoleculares. Compostos aromáticos. QTAIM. NBO.

GENERAL ABSTRACT

The conformational study allows understanding several factors related to changes in reactivity and biological activity of a structure, and many of these factors are related to intramolecular interactions. It is known that, in many cases, the fluorine atom in the C-F bond forms weak intramolecular hydrogen bonds or does not form such interaction with acidic hydrogens, due to geometric constraints. The great importance of aromatic organic acids for biological and pharmaceutical purposes, as well as for convenient methods to introduce acidic groups (carboxylic or boronic) to give performance organic molecules and corresponding precursors, is well recurrent in the literature. Some monosubstituted derivatives of phenylboranes/phenylboronic acids, aminofluorobenzoic acids and fluorosalicylic acid were studied to evaluate the strength of possible hydrogen bonds $F\cdots H(O)$, $X\cdots B$ interactions, as well as other interactions as driving forces of the conformational isomerism in these compounds. The study involves quantum chemical theoretical calculations and spectroscopic techniques, namely nuclear magnetic resonance and infrared.

Keywords: Conformational analysis. Intramolecular interactions. Aromatic compounds. QTAIM. NBO.

LISTA DE FIGURAS

PRIMEIRA PARTE

Figura 1	Representação da deslocalização $n_{\text{O}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ no ácido acetilsalicílico. (CHOUDHARY, 2011)	17
Figura 2	Derivados do ácido benzóico estudados	18
Figura 3	2-Fenilboranos (R = H) e ácidos fenilborônicos (R = OH) substituídos estudados; X = F, Cl, Br, NH ₂ , PH ₂ , OH e SH. O 4-flúor-fenilborano e o ácido 4-flúor-fenilborônico também foram estudados.....	18
Figura 4	Derivados fluorados do ácido salicílico (1-4) e ácido salicílico (5) estudados	19
Figura 5	Comportamento de e^x , em que $x = r$ (linha sólida, STO) e $x = r^2$ (linha tracejada, GTO). (CRAMER, 2004).....	24
Figura 6	Exemplos de interações do tipo doador-acceptor de elétrons	29
Figura 7	Molécula polar em uma cavidade esférica, circundada por um meio de constante dielétrica ϵ	30
Figura 8	Gráfico molecular de um dos conformeros do ácido 2-flúor-fenilborônico	32
Figura 9	Diagrama de uma superfície de contorno, indicando a direção de crescimento (sinal positivo) e diminuição (sinais negativos) do valor de $\rho(r)$	33
Figura 10	Gráfico molecular do isômero <i>syn-exo</i> (mínimo global), obtido por QTAIM para o isômero <i>syn-exo</i> do 2-fluorbiciclo[2,2,1] heptan-7-ol (REZENDE, 2012)	38
Figura 11	Gráficos moleculares obtidos para os compostos de 1-9 (CORMANICH, 2012).....	39

SEGUNDA PARTE

ARTIGO 1

Figure 1	Benzoic acid derivatives studied.....	50
Figure 2	Molecular graphs indicating bond paths (BPs), bond critical points (BCPs; green dots) and ring critical points (RCPs; red dots) for the conformers of aminofluorobenzoic acids 1-3	55

Figure 3	Hyperconjugative nature of the hydrogen bonds in 3b , calculated by NBO.	58
Figure S1	Infrared spectrum of 4-amino-2-fluorobenzoic acid (1) in 0.01M acetonitrile solution.....	66
Figure S2	Infrared spectrum of 2-amino-4-fluorobenzoic acid (2) in 0.01M acetonitrile solution.....	66
Figure S3	Infrared spectrum of 2-amino-6-fluorobenzoic acid (2) in 0.01M acetonitrile solution.....	67
Figure S4	¹ H NMR spectrum of 2-fluorobenzoic acid in <i>ca.</i> 1 mg mL ⁻¹ 1,1,2,2-tetrachloroethane- <i>d</i> ₂ solution.	67
Figure S5	¹ H NMR spectrum of 2-fluorobenzoic acid in <i>ca.</i> 1 mg mL ⁻¹ CD ₃ CN solution. A broad H(O) signal is observed centered at 9.2 ppm.	68
Figure S6	¹⁹ F NMR spectrum of 2-fluorobenzoic acid in <i>ca.</i> 1 mg mL ⁻¹ benzene- <i>d</i> ₆ solution.	68
Figure S7	¹⁹ F NMR spectrum of 2-fluorobenzoic acid in <i>ca.</i> 1 mg mL ⁻¹ CD ₃ CN solution..	69

ARTIGO 2

Figure 1	2-Substituted phenylboranes (R = H) and phenylboronic acids (R = OH) under study; X = F, Cl, Br, NH ₂ , PH ₂ , OH and SH. 4-Fluoro phenylborane and phenylboronic acid derivatives were also studied.....	75
Figure 2	Molecular graphs for the energy minima of 2- and 4-fluorophenylboronic acids. Green dots represent bond critical points and red dots represent ring critical points	78
Figure 3	Important hyperconjugative interactions for 1a (from the left to the right: $n_F \rightarrow \sigma^*_{OH}$, $n_F \rightarrow \pi^*_{CC}$ and $\pi_{CC} \rightarrow p_B$) and 8b ($n_N \rightarrow p_B$), obtained by NBO analysis.....	80
Figure 4	Infrared spectrum of 2-fluorophenylboronic acid in 0.1 M chloroform solution.....	81
Figure 5	¹ H NMR spectrum for 1 in a) C ₆ D ₆ solution (2 mg mL ⁻¹) and b) CD ₃ CN solution (20 mg mL ⁻¹).....	83
Figure 6	Angular dependence of ¹ <i>h</i> J _{F,H(O)} and $n_F \rightarrow \sigma^*_{OH}$ in 1a , obtained at the BHandH/EPR-III (<i>J</i>) and B3LYP/aug-cc-pVDZ ($n_F \rightarrow \sigma^*_{OH}$) levels.	84
Figure 7	Molecular graphs indicating bond paths (BPs), bond critical points (BCPs; green dots), and ring critical points (RCPs; red dots) for the conformers of 2-substituted phenylboranes 3-9	86
Figure S1	¹ H NMR spectrum for 1 in C ₆ D ₆ solution (2 mg mL ⁻¹).....	93
Figure S2	¹ H NMR spectrum for 1 in CD ₃ CN solution (20 mg mL ⁻¹).	93

Figure S3	^{11}B NMR spectrum for 1 in C_6D_6 solution (2 mg mL $^{-1}$).....	94
Figure S4	Potential energy surface for 2-fluorophenylborane.....	94
Figure S5	Potential energy surface for 2-chlorophenylborane	95
Figure S6	Potential energy surface for 2-bromophenylborane.....	95
Figure S7	Potential energy surface for 2-hydroxyphenylborane	96
Figure S8	Potential energy surface for 2-sulfanylphenylborane	96
Figure S9	Potential energy surface for 2-aminophenylborane	97
Figure S10	Potential energy surface for 2-phosphanylphenylborane	97

ARTIGO 3

Figure 1	Stable conformers for compounds 1-5	103
Figure 2	HETCOR $^1\text{H} \times ^{19}\text{F}$ spectrum for 1 in benzene- d_6 solution.....	107
Figure S1	^1H NMR spectrum of 6-fluorosalicic acid in C_6D_6 , at 499.87 MHz	113
Figure S2	^{13}C NMR spectrum of 6-fluorosalicic acid in C_6D_6 , at 125.69 MHz	113
Figure S3	$^1\text{H} \times ^{19}\text{F}$ HETCOR spectrum of 6-fluorosalicic acid in C_6D_6 , at 499.87 MHz for ^1H and 470.30 MHz for ^{19}F	114
Figure S4	^1H NMR spectrum of 6-fluorosalicic acid in CDCl_3 , at 499.87 MHz	114
Figure S5	^{13}C NMR spectrum of 6-fluorosalicic acid in CDCl_3 , at 125.69 MHz	115
Figure S6	$^1\text{H} \times ^{19}\text{F}$ HETCOR spectrum of 6-fluorosalicic acid in CDCl_3 , at 499.87 MHz for ^1H and 470.30 MHz for ^{19}F	116
Figure S7	^1H NMR spectrum of 6-fluorosalicic acid in CD_3CN , at 499.87 MHz	117
Figure S8	^{13}C NMR spectrum of 6-fluorosalicic acid in CD_3CN , at 125.69 MHz	117
Figure S9	$^1\text{H} \times ^{19}\text{F}$ HETCOR spectrum of 6-fluorosalicic acid in CD_3CN , at 499.87 MHz for ^1H and 470.30 MHz for ^{19}F	118

LISTA DE TABELAS

SEGUNDA PARTE

ARTIGO 1

Table 1	Conformational energies (in kcal mol ⁻¹), distance between interacting atoms (in Å), and hyperconjugative interactions (in kcal mol ⁻¹).....	53
Table 2	QTAIM parameters obtained at the hydrogen bond BCPs for the conformers of compounds 1-3 (in au).....	56
Table 3	Additional atomic properties obtained by QTAIM for hydrogen bonded atoms (in au).....	59

ARTIGO 2

Table 1	Conformational energies (in kcal mol ⁻¹), distance between interacting atoms by hydrogen bond and nonbonding interaction (in Å), and hyperconjugative/repulsive interactions (in kcal mol ⁻¹).....	77
Table 2	QTAIM parameters useful to characterize the formation of bonds for 1a-9c	79
Table 3	Additional atomic properties obtained by QTAIM for hydrogen bonding atoms (in au).....	79
Table 4	% <i>s</i> character of fluorine lone pairs in the conformers of 2-fluorophenylboronic acids	84
Table 5	Conformational energies (in kcal mol ⁻¹) and hyperconjugative interactions (in kcal mol ⁻¹).....	86

ARTIGO 3

Table 1	Computational parameters obtained for the studied compounds 1-5 in the gas phase. The standard thermodynamic parameters and contributing interactions are given in kcal mol ⁻¹ at 298 K, and the percent of conformer populations is given in parenthesis	104
Table 2	QTAIM parameters (in a.u.) used to characterize hydrogen bond involving H(OOC) and F in 1b relative to 1a . The structure for 1c is also depicted.....	106

LISTA DE SIGLAS

AM1	Austin Model 1
CNDO	Negligência completa de sobreposição diferencial
MINDO	Negligência intermediária modificada de sobreposição diferencial
PM3	Método paramétrico 3
RM1	Recife Model 1
B3LYP	Método DFT de Becke, usando correlação Lee-Yang-Parr
DFT	Teoria do Funcional de Densidade
GTO	Função de base do tipo gaussiana
PCM	Modelo de polarização contínua
QM	Mecânica quântica
QTAIM	Teoria quântica de átomos em moléculas
HF	Hartree-fock (método)
STO	Função de base do tipo Slater
TOM	Teoria do orbital molecular
NBO	Orbitais naturais de ligação
SCRF	Campo de reação autoconsistente
CP	Ponto crítico
BP	Caminho de ligação
BCP	Ponto crítico da ligação
RCP	Ponto crítico do anel
SD	Spin dipolar
FC	Contato de Fermi
DSO	Orbital diamagnético
PSO	Orbital paramagnético
RMN	Ressonância magnética nuclear
IV	Infravermelho

LISTA DE SÍMBOLOS

Å	Angstrom
F	Flúor
Cl	Cloro
Br	Bromo
N	Nitrogênio
P	Fósforo
O	Oxigênio
S	Enxofre
C	Carbono
H	Hidrogênio
μ	Momento de dipolo
ϵ	Constante dielétrica ou elipicidade
$q(\Omega)$	Carga atômica
$V(\Omega)$	Volume atômico
$M_1(\Omega)$	Primeiro momento de dipolo
$E(\Omega)$	Energia atômica

SUMÁRIO

	PRIMEIRA PARTE	15
	INTRODUÇÃO GERAL E REFERENCIAL TEÓRICO	15
1	INTRODUÇÃO GERAL	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1	Breve Histórico	19
2.2	Cálculos de Estrutura Eletrônica	20
2.2.1	Métodos Semi-Empíricos	20
2.2.2	Métodos <i>ab initio</i>	21
2.2.3	Teoria de Funcional de Densidade	22
2.2.4	Funções de Base	23
2.2.5	Orbitais Naturais de Ligação	28
2.2.6	Efeitos do Solvente	29
2.2.7	Teoria Quântica de Átomos em Moléculas	31
2.3	Análise Conformacional de Compostos Aromáticos Fluorados e Similares	36
	REFERÊNCIAS	40
	SEGUNDA PARTE	46
	ARTIGO 1 Conformational Analysis and Intramolecular Interactions in Aminofluorobenzoic Acids	46
	ARTIGO 2 Conformational analysis and intramolecular interactions in monosubstituted phenylboranes and phenylboronic acids	70
	ARTIGO 3 Conformational analysis of 6-fluorosalicylic acid	98
	CONSIDERAÇÕES GERAIS	119

PRIMEIRA PARTE

INTRODUÇÃO GERAL E REFERENCIAL TEÓRICO

1 INTRODUÇÃO GERAL

A análise conformacional de moléculas orgânicas tem sido objeto de importantes estudos atuais, mas ela surgiu 1890, quando Sachse reconheceu a existência de duas conformações para o cicloexano (SACHSE, 1890).

Atualmente, sabe-se que as preferências conformacionais de diversas moléculas têm efeito crítico sobre a reatividade e a estereoquímica de muitas reações (SMITH, 1994), além de forte influência na atividade biológica de diversos compostos (KAY et al., 1970). Contudo, mesmo para os sistemas orgânicos mais simples, como a molécula de etano, controvérsias têm surgido a respeito dos fatores que regem seu equilíbrio conformacional.

No caso do etano, uma contundente publicação revelou que interações hiperconjugativas, e não efeitos estéricos, eram responsáveis pela maior estabilidade da sua forma alternada, em relação à eclipsada (POPHRISTIC; GOODMAN, 2001). Pouco tempo depois, uma conceituada revista científica publicou o contrário, isto é, que efeitos estéricos, e não hiperconjugativos, respondiam pela maior estabilidade da forma alternada (BICKELHAUPT; BAERENDS, 2003).

Métodos espectroscópicos são usualmente empregados para determinar o isomerismo conformacional de moléculas modelos: as intensidades relativas de bandas no espectro vibracional de um determinado composto são proporcionais às respectivas populações dos seus confôrmeros (FREITAS et al., 2003), enquanto um dado parâmetro observado de RMN (por exemplo, constante de acoplamento, J), na temperatura ambiente, é uma média desses

parâmetros para os confôrmeros individuais. Logo, determinando-se esses parâmetros intrínsecos, pode-se estimar a população dos confôrmeros (YOSHINAGA et al., 2002).

O fato é que cálculos teóricos vêm sendo cada vez mais aplicados na determinação do equilíbrio conformacional de uma série de moléculas e trazem importantes informações a respeito das interações que governam esses equilíbrios (FREITAS et al., 2002; FREITAS et al., 2002a; FREITAS et al., 2003). Dessa forma, ferramentas computacionais podem ser utilizadas para investigar conformações e interações intramoleculares existentes em sistemas moleculares modelos, no intuito de desvendar os fatores operantes em sistemas moleculares simples para, em seguida, serem aplicados por analogia a sistemas mais complexos.

A estabilização conformacional decorrente de ligações de hidrogênio, intra ou intermoleculares, vem sendo amplamente estudada em compostos modelos ou, mesmo, de importância farmacológica, no intuito de elucidar as propriedades físico-químicas desses compostos, bem como desvendar os fatores responsáveis por esse tipo de interação, sendo a causa de grandes controvérsias na literatura.

As preferências conformacionais são, comumente, atribuídas a efeitos do solvente (particularmente água, por ligação de hidrogênio) e ligações de hidrogênio intramoleculares. Interações hiperconjugativas, por outro lado, são frequentemente ignoradas como fonte de estabilização de uma ou outra conformação, apesar do reconhecido efeito que as mesmas exercem sobre sistemas modelo (DUCATI et al., 2006; FREITAS; RITTNER, 2007; FREITAS; RITTNER, 2007a; BITENCOURT et al., 2007; DUCATI et al., 2008; SOUZA et al., 2008; COELHO et al., 2008). Em estudos teóricos recentes, envolvendo cálculos NBO realizados com aspirina (Figura 1), foi demonstrada a importância

da deslocalização de elétrons do tipo $n_{\text{O}} \rightarrow \pi^*$ nesse composto, influenciando sua estrutura e reatividade (CHOUDHARY et al., 2011).

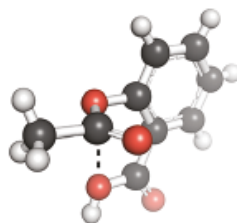


Figura 1. Representação da deslocalização $n_{\text{O}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ no ácido acetilsalicílico (CHOUDHARY, 2011).

O presente trabalho foi dividido em quatro etapas (parte introdutória/revisão e artigos 1, 2 e 3). No primeiro artigo avalia-se o efeito de um bom doador de próton (grupo carboxila) para estabelecer ligação de hidrogênio com o flúor orgânico. Ácidos aminofluorobenzoicos (Figura 2) foram utilizados para a comparação entre a capacidade de aceitação de próton pelo átomo de flúor e pelo grupo amino, que podem ser determinantes para o isomerismo conformacional desses compostos, por meio de ligações de hidrogênio intramoleculares do tipo $\text{N} \cdots \text{HO}$ e $\text{F} \cdots \text{HO}$.

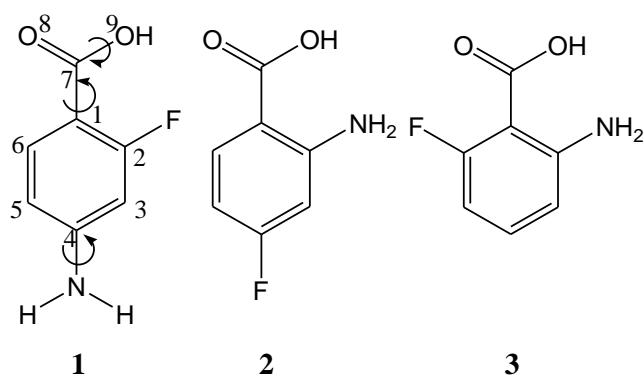


Figura 2. Derivados do ácido benzoico estudados.

O segundo artigo consiste do estudo de ácidos 2- e 4-fluorofenilborônicos (Figura 3), a fim de identificar possíveis interações $n_F \rightarrow p_B$ no isômero *orto*, que é semelhante à interação $n_F \rightarrow \sigma^*_{OH}$ no 2-flúor-fenol. Como complemento, foram avaliadas, teoricamente, outras possíveis interações $n_X \rightarrow p_B$ em 2-X-fenilboranos ($X = F, Cl, Br, NH_2, PH_2, OH$ e SH), que são livres de ligações de hidrogênio intramoleculares do tipo $OH \cdots X$, possivelmente presentes em ácidos fenilborônicos 2-substituídos.

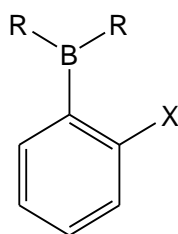


Figura 3. 2-Fenilboranos ($R = H$) e ácidos fenilborônicos ($R = OH$) substituídos estudados; $X = F, Cl, Br, NH_2, PH_2, OH$ e SH . O 4-flúor-fenilborano e o ácido 4-flúor-fenilborônico também foram estudados.

No terceiro artigo avalia-se a influência da introdução do átomo de flúor no ácido salicílico, sendo que possíveis interações intramoleculares podem influenciar de maneira determinante o equilíbrio conformacional desse composto. Os compostos estudados nessa etapa do trabalho são apresentados na Figura 4.

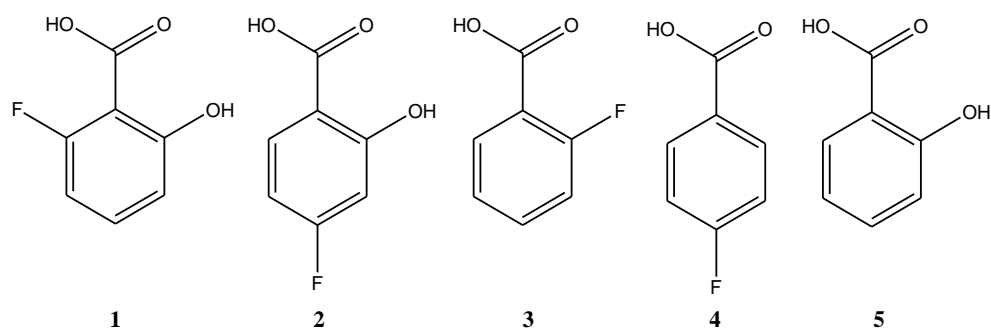


Figura 4. Derivados fluorados do ácido salicílico (**1-4**) e ácido salicílico (**5**) estudados.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Breve histórico

Por meio da mecânica quântica (MQ) podem-se obter soluções da equação de Schrödinger para a determinação precisa de propriedades de sistemas atômicos e moleculares (CASTRO; CANUTO, 2007). A MQ tem seus princípios baseados na Física Clássica, particularmente da mecânica newtoniana e da teoria eletromagnética de Maxwell.

Demonstrando-se que os conceitos clássico e eletromagnético eram suficientes para a explicação do mundo macroscópico, mas incapazes para uma explicação adequada e coerente do mundo microscópico, ou seja, atômico-

nuclear e também molecular, nasceu a chamada “antiga teoria dos quanta” ou Mecânica Quântica Antiga. Esta mecânica compreende as teorias de Planck (1900), Einstein (1905), Bohr (1913) e De Broglie (1924).

A antiga MQ, embora explicasse muitos fenômenos até então incompreendidos, falhava em sua base lógica para outros fenômenos. Assim, Heisenberg (1925) desenvolveu a Mecânica das Matrizes, que não implica em nenhum modelo atômico, pois é um edifício puramente matemático. Quase simultaneamente, Schrödinger (1926), baseando-se nas ideias de De Broglie, desenvolveu a Mecânica Ondulatória, a qual tem um aspecto mais físico, embora algo impreciso. Essa imprecisão foi desaparecendo com a aplicação das teorias de Pauli (1924) e Dirac (1926).

As teorias de Heisenberg até Dirac são conhecidas como Mecânica Quântica Moderna (SILVA, 2003).

2.2 Cálculos de estrutura eletrônica

2.2.1 Métodos semiempíricos

Os primeiros cientistas teóricos a utilizar o nome semiempírico (1931) foram Michael Polanyi (1891-1976) e Henry Eyring (1901-1981). A abordagem de Eyring e Polanyi, com o objetivo de mesclar teoria com resultados experimentais (por isso semiempírico) para construir superfícies de energia potencial, mostrou que é possível obter *insights* sobre os mecanismos de reações adiabáticas, levando a importantes conceitos relacionados com a dinâmica das reações, como estado de transição e complexo ativado (SIMAS; ROCHA, 2007). Nos cálculos semiempíricos, alguns dados experimentais (calor de formação, momento de dipolo, potencial de ionização e variáveis geométricas, como distâncias e ângulos de ligação) são incluídos pelo fato de certas integrais serem

excluídas no decorrer do seu formalismo; por isso, o método é dito parametrizado. Esse método é capaz de descrever sistemas contendo dezenas ou, mesmo, centenas de átomos, sendo largamente utilizado na descrição de moléculas orgânicas, além de gerar resultados muito mais rapidamente quando comparado aos métodos *ab initio*.

Uma das grandes limitações dos métodos semiempíricos é que eles apresentam falhas na reprodução de geometrias e energias de estruturas que apresentam ligações de hidrogênio. No caso de um dímero da água, o método AM1 consegue reproduzir muito bem a energia de dimerização (-5,46 kcal mol⁻¹), mas, por outro lado, apresenta uma geometria bem diferente da conhecida experimentalmente. Já o método PM3 consegue reproduzir bem a geometria, mas a energia de dimerização é subestimada (SIMAS; ROCHA, 2007).

Os métodos semiempíricos mais utilizados são HÜCKEL, CNDO, MINDO, AM1, PM3, PM5 e RM1, entre outros.

2.2.2 Métodos *ab initio*

O termo latino *ab initio* quer dizer “a partir do início” e está relacionado a um formalismo que descreve um sistema atômico, levando em consideração apenas as constantes físicas fundamentais, não tendo nenhum incremento de parâmetros experimentais. Métodos de cálculo dessa natureza baseiam-se, em geral, no conceito de orbitais, de elétrons independentes, que se movem num campo médio (LEVINE, 2001).

A teoria pressupõe que os elétrons se movem independentemente uns dos outros no campo do(s) núcleo(s), considerado(s) fixo(s) (aproximação de Born-Oppenheimer) e num campo médio, das interações com os outros elétrons. A estrutura eletrônica é descrita em termos de um conjunto de orbitais ocupados e orbitais não ocupados (orbitais virtuais), as quais são funções monoelétrônicas.

As energias dos orbitais são representadas em diagramas de níveis, que podem ser ocupados por um ou dois elétrons, neste caso, de spins opostos (CRAMER, 2004; LEVINE, 2001).

O método Hartree-Fock (HF) tem sido o mais utilizado para descrever sistemas multieletrônicos, sendo também de grande importância por servir de base para teorias mais sofisticadas (ou seja, teorias que mais se aproximam da solução exata da equação de Schrödinger). Nesse método, o problema de se resolver a equação de Schrödinger para n -elétrons é substituído pelo problema de n -equações de um único elétron, levando em consideração que a função de onda, relacionada às coordenadas espaciais e de spin de cada elétron (denominadas *spin-orbitais*), pode ser fatorada em funções de onda monoelétrônicas. Com isso, cada função monoelétrica obedece a uma equação de autovalor e a energia total é dada pela soma das energias orbitais subtraída da energia de repulsão elétron-eletron.

Contudo, o método HF não leva em consideração a correlação eletrônica, pois considera o efeito médio de repulsão eletrônica, em que cada elétron tem uma função de onda independente.

2.2.3 Teoria do Funcional de Densidade

A teoria do funcional da densidade (*density functional theory* - DFT), desenvolvida de maneira bastante rigorosa por Hohenberg e Kohn (1964), utiliza a densidade eletrônica como variável fundamental e é base de uma nova classe de métodos de cálculo da estrutura eletrônica que está em plena expansão e com grandes potencialidades. A DFT pode contemplar a descrição de estrutura eletrônica de sólidos e moléculas, além de importantes conceitos, tais como potencial químico, eletronegatividade, maciez e dureza (como, por exemplo, de ácidos e bases), etc. (DUARTE; ROCHA, 2007).

Problemas tratados por métodos *ab initio* HF e pós-HF também podem ser tratados utilizando-se a DFT, o que possibilita, em alguns casos, melhores concordâncias com alguns dados experimentais disponíveis. Além disso, o método considera a correlação eletrônica, incluindo o termo de troca referente à correlação entre elétrons de mesmo spin, e a diferença entre a energia cinética exata e a do sistema de elétrons que não interagem (DUARTE; ROCHA, 2007). Bons resultados gerados por DFT estão diretamente relacionados à escolha adequada do funcional e do conjunto de bases.

Atualmente, o modelo híbrido de três parâmetros do tipo Becke, com correlação de Lee, Yang e Parr, o B3LYP (LEE et al., 1988), vem sendo utilizado para descrever propriedades de compostos orgânicos.

2.2.4 Funções de base

O conjunto de funções matemáticas que representam os orbitais moleculares, segundo a Teoria do Orbital Molecular (TOM), é chamado de conjunto ou funções de base. As primeiras funções de base foram empregadas na teoria de Hückel estendida, chamadas orbitais atômicos tipo Slater (*Slater-type atomic orbitals* - STOs), que contêm partes radiais exponenciais. Essas funções têm uma importante característica, por estarem associadas a representações de orbitais hidrogenoides (CRAMER, 2004).

No entanto, para métodos *ab initio* HF, não há soluções analíticas quando são empregadas funções STOs. Em razão disso, as integrais exponenciais só podem ser resolvidas por métodos numéricos, dificultando os cálculos computacionais. Funções do tipo gaussianas (GTOs) foram desenvolvidas por Boys (1950) como uma alternativa ao uso das STOs, pelo fato de suas integrais serem mais facilmente resolvidas, em decorrência de o

decaimento radial $-ar$ das STOs ser substituído por $-ar^2$ nas GTOs, como pode ser visto na Figura 5 (CRAMER, 2004).

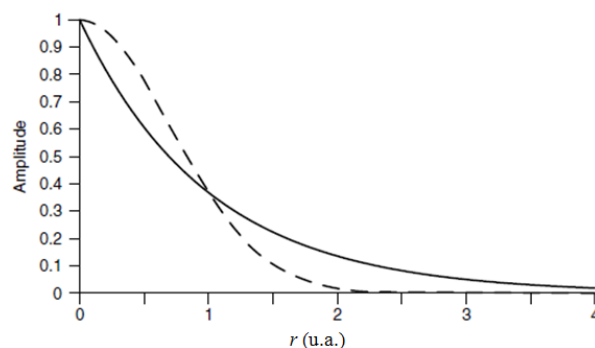


Figura 5. Comportamento de e^x , em que $x = r$ (linha sólida, STO) e $x = r^2$ (linha tracejada, GTO) (CRAMER, 2004).

Na descrição da TOM, um orbital molecular individual pode ser escrito como a combinação linear de orbitais atômicos (FORESMAN; FRISCH, 1993):

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \chi_{\mu}$$

em que ϕ_i representa o i -ésimo orbital molecular, $c_{\mu i}$ são os coeficientes da combinação linear, χ_{μ} é o μ -ésimo orbital atômico e N é o número de orbitais atômicos. O programa *Gaussian*, bem como outros programas de estrutura eletrônica *ab initio*, utiliza funções atômicas gaussianas como funções de base. Funções gaussianas têm a seguinte forma geral:

$$g(\alpha, r) = cx^n y^m z^l e^{-\alpha r^2}$$

em que r são as coordenadas x , y e z ; α é uma constante que determina o tamanho (dimensão radial) da função. Numa função gaussiana, $e^{-\alpha r^2}$ é multiplicado por potências (possivelmente 0) de x , y e z , e uma constante para normalização, de modo que

$$\int_{-\infty}^{+\infty} g^2 = 1$$

assim, c depende de α , l , m e n .

A seguir são representadas duas funções gaussianas tipo s e p_y , respectivamente.

$$g_s(\alpha, r) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} e^{-\alpha r^2}$$

$$g_y(\alpha, r) = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{1/4} y e^{-\alpha r^2}$$

Combinações lineares de *gaussianas primitivas* como essas são utilizadas para formar as funções de bases reais. Essas últimas são chamadas *gaussianas contraídas* e têm a forma:

$$\chi_i = \sum_p d_{\mu i} g_p$$

em que o $d_{\mu i}$ corresponde a constantes fixas dentro de um determinado conjunto de bases. As funções contraídas também são comumente normalizadas.

Todas essas construções resultam na seguinte expansão para orbitais moleculares:

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \chi_{\mu} = \sum_{\mu} c_{\mu i} \left(\sum_p d_{\mu i} g_p \right)$$

Funções atômicas do tipo gaussianas podem apresentar várias combinações, como é o caso das funções de bases contraídas de Pople, por exemplo, 3-21G, 6-31G, 6-31+G, 6-31+G*, 6-311G, 6-311++G**, entre outras. A notação 3-21G seria a representação de um conjunto de bases descontraído (6s3p), em que três primitivas formariam um primeiro grupo; duas primitivas, um segundo grupo e uma primitiva, um terceiro. A notação de Pople, para contrações de funções gaussianas (representadas pela letra G), também indica que os orbitais mais próximos do núcleo estão à esquerda do hífen e os de valência, à sua direita.

A estrutura eletrônica do átomo de carbono no estado fundamental apresenta a configuração: $1s^2 2s^2 2p^2$. Dessa forma, um conjunto de bases contraído 3-21G apresentará um grupo de três funções s representando a região mais próxima do núcleo e, na região de valência, um grupo de funções possuindo duas funções s e um grupo de funções possuindo apenas uma função do tipo s . Uma vez que a estrutura eletrônica do átomo tem funções p na região de valência, a representação 21 indica também que há um grupo de funções de valência contendo duas funções p e um grupo de funções possuindo apenas uma função do tipo p . Em outras palavras, a representação da região de valência 21 indica o número de grupos de primitivas e quantas primitivas existem em cada grupo (MORGON; CUSTÓDIO, 2001).

Aos conjuntos de bases de Pople podem ser incluídas funções difusas (simbolizadas por + ou ++) e/ou de polarização (simbolizadas por * ou **), tendo em vista que o conjunto de funções de base em ambientes atômicos não leva em consideração a distorção da nuvem eletrônica, que é característica de sistemas multicêntricos. Como a energia total de um sistema multieletrônico é

dependente, em grande parte, dos elétrons mais internos (próximos do núcleo), com a minimização da energia, as bases descreverão, de maneira mais apropriada, os elétrons mais internos em relação aos de valência. Contudo, algumas propriedades, como a polarizabilidade, dependem, principalmente, dos elétrons de valência (parte da função de onda mais externa) para serem representadas de forma mais adequada.

Assim, funções difusas são acrescentadas aos conjuntos de bases que são totalmente otimizados em relação à energia atômica no estado fundamental, contribuindo para uma melhor descrição espacial (maior região) dos orbitais ocupados. Já as funções de polarização auxiliam na descrição das distorções da nuvem eletrônica em ambiente molecular, importantes na descrição das ligações químicas e correspondem a funções adicionais com momento angular diferente daquele apresentado pela base original. Por exemplo, para o átomo de carbono, uma função de base convencional incluiria apenas funções de base dos tipos *s* e *p*. A inclusão de funções de polarização corresponderia à inclusão de funções do tipo *d*, *f*, *g*, etc. Para cálculos de propriedades químicas, como momento de dipolo e energia de dissociação, entre outros, é necessária a inclusão de funções de polarização aos conjuntos de base, para uma descrição mais fiel dessas propriedades (MORGON; CUSTÓDIO, 2001).

Outros conjuntos de base bastante sofisticados para descrever os orbitais de um sistema são as bases de Dunning (DUNNING, 1989; WOON; DUNNING, 1993; WOON; DUNNING, 1995; WILSON et al., 1996), que podem ser utilizadas em métodos para descrever a correlação eletrônica de elétrons de valência. Essas bases são classificadas como *correlation consistent* (*cc*) e suas siglas são cc-pVXZ. O termo pV indica que é uma base de valência polarizada e o termo XZ indica o número *zeta* (*X* = D para duplo, T para triplo, Q quádruplo, 5, 6, etc.). Além disso, o prefixo *aug* pode ser utilizado para adicionar funções difusas; portanto, em vez de cc-pVXZ, pode-se ter aug-cc-

pVXZ. O que ocorre com bases *cc* é a inclusão de funções que possam contribuir com quantidades similares de energia de correlação em camadas de valência (MORGON; CUSTÓDIO, 2001).

Por exemplo, a primeira função *d* contribui significativamente para a energia de correlação, mas a contribuição de uma segunda função *d* é menor, e tem semelhança a uma primeira função *f*. A contribuição da terceira função *d* é ainda menor e é comparável à segunda função *f* e à primeira função *g*. Além disso, as funções *sp* também aumentam com o aumento do espaço de polarização. Assim, por exemplo, com o emprego da base DZ, haverá duas funções *s* (*1s,1s'*) para o hidrogênio, enquanto, para os elementos do segundo período, ter-se-ão quatro funções *s* (*1s,1s',2s,2s'*) e duas funções *p* (*1p,1p'*).

Os compostos estudados nesse trabalho foram otimizados pelo método DFT em nível B3LYP/aug-cc-pVDZ, em que funções difusas e de polarização foram consideradas no intuito de realizar uma melhor descrição da transferência de pares de elétrons livres de heteroátomos para orbitais vazios ou antiligantes.

2.2.5 Orbitais naturais de ligação

A análise de orbitais naturais de ligação (*Natural Bond Orbitals* - NBO) é utilizada para avaliar efeitos de deslocalização eletrônica, com base em átomos ou grupos doadores e aceptores de elétrons. Os NBOs são orbitais localizados ao longo das ligações químicas, de tal maneira que os elétrons são distribuídos nas regiões que compõem orbitais atômicos e moleculares. Assim, cargas atômicas, bem como ligações intra ou intermoleculares, por exemplo, importantes em estudos conformacionais, podem ser descritas por meio da densidade eletrônica que envolve átomos que participam de algum tipo de interação.

Uma importante informação resultante de cálculos NBO é a energia estabilizante de hiperconjugação, que é o resultado da diferença da energia total

eletrônico-nuclear e a energia de Lewis (que representa contribuições estéricas e eletrostáticas). As interações doador-aceptor (Figura 6) que podem ocorrer por meio de orbitais de átomos ligados (*Through Bond* - TB) ou não ligados (*Through Space* - TS) são representadas da seguinte forma: sigma ligante (σ), sigma antiligante (σ^*), pi ligante (π), pi antiligante (π^*), pares de elétrons livres (LP) e outros menos importantes, como os orbitais de Rydberg (RY e RY*) e aqueles que envolvem elétrons mais internos ou de caroço (CR).

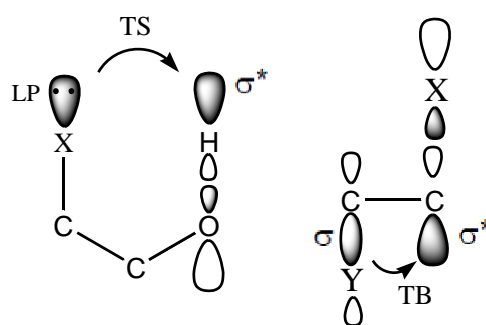


Figura 6. Exemplos de interações do tipo doador-aceptor de elétrons.

2.2.6 Efeitos do solvente

Os confôrmeros estudados neste trabalho também foram otimizados levando em consideração o efeito de alguns solventes (tratamento implícito) no isomerismo conformacional. Sabe-se que o meio pode influenciar diversas propriedades de moléculas e também o curso de algumas reações químicas. Uma família de modelos para sistemas em solução não aquosa é a do tipo Campo de Reação Autoconsistente (*Self-Consistent Reaction Field* - SCRf). Esses modelos de tratamento implícito caracterizam o solvente por meio de uma constante dielétrica. A molécula do soluto, que tem uma dada distribuição de carga representada pelo momento de dipolo μ , é inserida em uma cavidade em cujo

redor há uma determinada constante dielétrica ϵ . Com isso, o campo elétrico do dipolo μ irá polarizar o dielétrico e a distribuição de cargas no dielétrico resultante dessa polarização dará origem a um campo de reação. Assim, a intensidade das interações soluto-solvente depende da magnitude das cargas no soluto e da constante dielétrica ϵ . Consequentemente, confôrmeros com maiores momentos de dipolo serão mais estabilizados por solventes representados por maior constante dielétrica, e vice-versa.

O modelo de tratamento implícito mais simples é o de Onsager, em que o soluto ocupa uma cavidade de raio r_0 (Figura 7). Nesse modelo, o campo, paralelo ao momento de dipolo, irá atuar no soluto, de forma a aumentar a assimetria na sua distribuição de cargas. Caso a molécula seja apolar, não haverá campo de reação e o soluto sentirá modestamente o efeito do campo elétrico (FORESMAN; FRISCH, 1993).

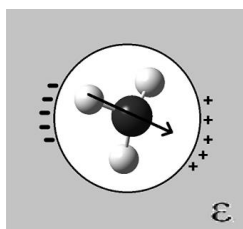


Figura 7. Molécula polar em uma cavidade esférica, circundada por um meio de constante dielétrica ϵ .

Entretanto, o *Polarized Continuum Model* (PCM), introduzido por Tomasi e colaboradores (CANCÈS; MENNUCCI, 1998), é um modelo de grande popularidade e tem predito, de maneira satisfatória, interações soluto-solvente de diversos sistemas moleculares, além de ser computacionalmente mais favorável que outros modelos de solvente implícito. Nesse modelo, o efeito

de polarização é calculado por integração numérica e a cavidade do soluto é definida como um conjunto de esferas unidas, em que cada uma delas representa um átomo em particular (FORESMAN; FRISCH, 1993).

2.2.7 Teoria quântica de átomos em moléculas

Desenvolvida por Richard F. W. Bader, a teoria quântica de átomos em moléculas (*quantum theory of atoms in molecules* - QTAIM) visa o estudo da estrutura eletrônica e de ligações químicas, sendo bastante eficaz na caracterização de ligações inter e/ou intramoleculares. Os conceitos mecânico-quântico da QTAIM sugerem que as propriedades observáveis de um sistema químico estão contidas em sua densidade eletrônica molecular, $\rho(r)$.

Segundo Bader (BADER, 1985b; BADER, 1991a; BADER, 1998), a condição que define um subsistema quântico é definida em termos de uma propriedade do gradiente da densidade eletrônica $\nabla\rho(r)$, de modo que a superfície delimitadora do subsistema não deve ser atravessada por quaisquer vetores gradiente de $\rho(r)$. Como o vetor gradiente deve sempre apontar na direção de maior aumento da densidade eletrônica, será, conseqüentemente, sempre perpendicular às linhas de densidade constante. Assim, o produto escalar entre o vetor gradiente e o vetor unitário normal à superfície deverá ser nulo.

$$\vec{\nabla}\rho \cdot \vec{n} = 0$$

A superfície que satisfaz essa condição é denominada ‘superfície de fluxo zero’, uma vez que não há nenhum fluxo de $\nabla\rho(r)$ através dela. Como conseqüência, duas trajetórias de gradiente não irão se interceptar, exceto em algum ponto crítico (CP). A partir de um conjunto de trajetórias de gradiente

oriundas da superfície de contorno, percebe-se que uma molécula se divide em porções chamadas de *bacias atômicas*, que indicam a região pertencente a cada átomo. Isso quer dizer que o átomo domina a porção molecular correspondente às trajetórias de gradiente que atrai para si, e é chamado de *atrator* (ou *atrator nuclear*). Portanto, as trajetórias do gradiente da densidade eletrônica se moldam para descrever um sistema químico e têm origem em um ponto localizado entre dois atratores, que são chamados pontos críticos de ligação (*bond critical points* - BCPs). Quando duas trajetórias de $\nabla\rho(r)$ direcionadas aos núcleos são formadas a partir de um único BCP, estas são chamadas de linhas interatômicas (*interatomic lines* - IL) ou caminhos de ligação (*bond path* - BP), que representam a condição necessária e suficiente para a interação entre dois atratores, ou seja, a formação de uma ligação química.

Além disso, os CPs estáveis podem ser divididos em quatro categorias: máxima em $\rho(r)$, correspondente aos atratores (que é quase sempre atribuída aos núcleos), os mínimos são concentrados em pontos críticos de gaiola e pontos de sela, e os últimos correspondem aos pontos críticos de ligação (BCPs) ou de anel (RCPs), como apresentado na Figura 8.

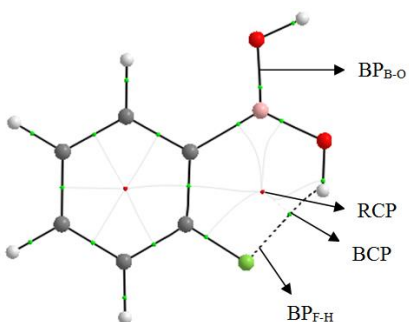


Figura 8. Gráfico molecular de um dos conformêros do ácido 2-flúor-fenilborônico.

A análise do BCP fornece informações sobre a natureza da interação atômica, enquanto a sua localização, como também a dos outros CPs citados acima, está no campo Laplaciano $\nabla^2\rho(r)$:

$$\nabla^2\rho = \frac{\partial^2\rho}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\rho}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\rho}{\partial z^2} = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3$$

em que dois dos autovalores do Laplaciano (λ_1 e λ_2) têm valores negativos e λ_3 (na direção da ligação) tem valor positivo (Figura 9). Assim, a elipicidade ε , que contém valores sempre positivos, se relaciona ao campo Laplaciano por

$$\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1$$

e é utilizada para descrever o caráter da ligação química (covalente ou insaturada), de forma que se $\lambda_1 > \lambda_2$, a ligação terá um caráter de dupla, por haver maior concentração de $\rho(r)$ no sentido do vetor λ_1 . Por outro lado, ligações simples e triplas apresentam valores de λ_1 e λ_2 bem próximos, em razão do formato cilíndrico dessas interações (GRABOWSKI, 2011).

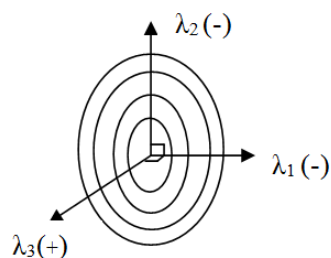


Figura 9. Diagrama de uma superfície de contorno, indicando a direção de crescimento (sinal positivo) e diminuição (sinais negativos) do valor de $\rho(r)$.

Os campos Laplacianos, por sua vez, trazem informações fundamentais para a compreensão do sistema químico. O Laplaciano $\nabla^2\rho(r)$ tem a propriedade de descrever a concentração de densidade eletrônica em uma determinada zona de ligação. Por exemplo, se $\nabla^2\rho(r) < 0$, tem-se que a densidade eletrônica se acumula nos BCPs das ligações químicas, enquanto, se $\nabla^2\rho(r) > 0$, os núcleos atômicos suportam toda a concentração de carga. As relações energéticas entre os parâmetros topológicos energéticos e do Laplaciano da densidade eletrônica em algum ponto crítico são expressas, em unidades atômicas (ua), por:

$$\frac{1}{4}\nabla^2\rho = 2G + V$$

$$H = G + V$$

em que G representa a energia cinética (com valores positivos), V a energia potencial (com valores negativos) e H a densidade de energia total. Rozas e colaboradores (ROZAS; ALKORTA; ELGUERO, 2000) classificaram ligações de hidrogênio (LHs) com base nos valores de $\nabla^2\rho(r)$ e $H(r)$. Para LHs fracas e médias $\nabla^2\rho(r)$ e $H(r)$, são positivos; para LHs fortes $\nabla^2\rho(r)$, é positivo e $H(r)$ é negativo e, no caso de LHs muito fortes, tanto $\nabla^2\rho(r)$ quanto $H(r)$ são negativos.

A QTAIM também pode contribuir com informações químicas a partir da integração de uma propriedade derivada de uma determinada *bacia atômica*. Essas informações podem servir como complemento com relação às propriedades das ligações, obtidas pela análise do BCP. Com isso, todas as propriedades de um sistema molecular, como carga atômica $q(\Omega)$, volume atômico $V(\Omega)$, momento de dipolo $M_1(\Omega)$ e energia atômica $E(\Omega)$, podem ser obtidas pelo somatório de propriedades atômicas individuais. Portanto, para cada átomo representado por Ω , haverá a propriedade (P) de um sistema molecular dada por

$$P = \sum_{\Omega} P(\Omega)$$

No caso de LHs (X–H···Y), Koch e Popelier (KOCH; POPELIER, 1995) introduziram alguns critérios baseados na QTAIM para detectá-las. Esses critérios são apresentados resumidamente da seguinte forma:

- ✓ existência de um *bond path* H···Y com um ponto crítico de ligação (BCP) para esse contato;
- ✓ o valor de densidade eletrônica na ligação H···Y BCP($\rho_{\text{H}\cdots\text{Y}}$) está no intervalo de 0,002-0,040 ua;
- ✓ o Laplaciano correspondente à densidade eletrônica em H···Y BCP($\nabla^2\rho_{\text{H}\cdots\text{Y}}$) está no intervalo de 0,024-0,139 ua;
- ✓ uma ‘penetração mútua’ entre o átomo de hidrogênio e o átomo acceptor é observada;
- ✓ perda de densidade eletrônica no átomo de hidrogênio;
- ✓ existência de uma desestabilização energética do átomo de hidrogênio;
- ✓ diminuição da polarização dipolar do átomo de hidrogênio;
- ✓ diminuição no volume do átomo de hidrogênio.

Como será observado adiante, as interações intramoleculares dos compostos estudados, principalmente ligações de hidrogênio, foram avaliadas teoricamente por análise de NBO, para identificar fenômenos de transferência de carga entre orbitais doadores e aceptores de elétrons. Além disso, o método QTAIM é bastante rigoroso e confiável para avaliar a presença de ligação de hidrogênio numa determinada estrutura molecular. De acordo com os critérios de Popelier anteriormente listados (POPELIER, 1998), uma possível ligação de hidrogênio que não obedeça a um ou mais critérios não pode ser classificada como ligação de hidrogênio e é pouco provável que seja importante no equilíbrio conformacional.

2.3 Análise conformacional de compostos aromáticos fluorados e similares

O isomerismo conformacional de moléculas, incluindo substâncias aromáticas fluoradas, como o 8-flúor-4-metil-1-naftol (TAKEMURA et al., 2009), é frequentemente estudado por ferramentas computacionais e espectroscópicas. A espectroscopia de infravermelho (IV) pode ser utilizada como ferramenta em estudos conformacionais, para avaliar a preferência de conformações em diferentes solventes. Usualmente, bandas referentes a estiramento de ligações carbonila, carboxila e hidroxila são deconvoluídas analiticamente, podendo-se determinar o número de conformações existentes numa dada estrutura. Entretanto, de modo geral, as bandas atribuídas aos confôrmeros não são bem resolvidas e, mesmo após a deconvolução analítica, ainda podem gerar dúvidas sobre a preferência conformacional ou algum tipo de interação específica que se deseja verificar, sendo essa técnica empregada como uma técnica auxiliar em estudos conformacionais. Nesse sentido, a ressonância magnética nuclear (RMN), por meio do estudo de constantes de acoplamento, tem sido amplamente empregada em análise conformacional e em estudos de interações intramoleculares, tais como ligações de hidrogênio.

Sabe-se que o efeito hiperconjugativo envolvendo interações do tipo $n \rightarrow \sigma^*$, $\sigma \rightarrow \pi^*$, $\pi \rightarrow \sigma$, etc., pode influenciar sensivelmente constantes de acoplamento escalar spin-spin (xJ), envolvendo núcleos de hidrogênio, carbono e flúor, entre outros. O valor teórico da constante de acoplamento escalar spin-spin leva em consideração a contribuição de quatro termos que são: contato de Fermi (FC), o termo spin-dipolar (SD) e as contribuições paramagnética (PSO) e diamagnética spin-órbita (DSO), de modo que

$$J_{\text{teórico}} = {}^{\text{FC}}J + {}^{\text{SD}}J + {}^{\text{PSO}}J + {}^{\text{DSO}}J$$

Os termos contato de Fermi (FC) e spin-dipolar (SD) descrevem as interações dos dois spins nucleares *via* spin dos elétrons, ao passo que as contribuições orbitais paramagnética (PSO) e diamagnética (DSO) descrevem as interações dos spins nucleares com o momento magnético associado ao momento angular orbital eletrônico. De modo geral, o contato de Fermi é o termo de maior contribuição para o acoplamento escalar e está envolvido com os elétrons mais próximos de núcleo, ou seja, elétrons presentes em orbitais do tipo *s* (SANTOS et al., 2007).

Moléculas orgânicas contendo átomo de flúor têm sido objeto de investigação devido ao fato de a porção C-F poder atuar como aceptora de prótons, bem como pelo fato de o átomo de flúor ser magneticamente ativo e adequado para estudos de RMN. Ligações de hidrogênio do tipo F...H podem ser sondadas por meio da constante de acoplamento $^1J_{F,H}$. Moléculas de importância medicinal, como os flavonoides, apresentam isomeria conformacional, que é regida por interações intermoleculares, e uma das principais forças que regem a estabilidade dessas conformações é a ligação de hidrogênio.

Assim, foi detectada uma interação F...O(H) para a formação de um anel de seis membros no 2'-fluorflavonol (FONSECA et al., 2012), por meio da deslocalização eletrônica $n_F \rightarrow \sigma^*_{OH}$ (apesar de a ligação de hidrogênio F...O(H) não ser governante na estabilidade conformacional desse composto). Essa interação foi considerada a principal responsável pelo mecanismo de transmissão do acoplamento spin-spin $^1J_{F,H(O)}$, em vez da sobreposição de nuvens eletrônicas, como no 2-fluorfenol. Além de a interação F...O(H) em 2-fluorfenol não estar envolvida na transmissão do acoplamento spin-spin $^1J_{F,H(O)}$, não foi identificado um *bond path* F...H para esse composto, de acordo com resultados de QTAIM (CORMANICH et al., 2011).

Estudos com 2-fluorbiciclo[2,2,1] heptan-7-óis foram realizados, com ênfase em uma possível presença de ligação de hidrogênio intramolecular $F \cdots O(H)$ no isômero *syn-exo* (REZENDE et al., 2012). Foi verificado que a conformação *syn-exo* (Figura 10), que representa o mínimo global, é apenas 0,2 kcal mol⁻¹ mais estável que seu isômero *anti-exo*. No entanto, isso está relacionado à prevalência de efeitos atrativos devido à hiperconjugação $n_F \rightarrow \sigma^*_{OH}$ sobre efeitos repulsivos n_F/σ_{OH} . Aqui, a constante de acoplamento no isômero *syn-exo* $^1hJ_{F,H(O)}$ é regida pela interação $n_F \rightarrow \sigma^*_{OH}$.

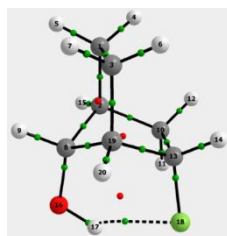


Figura 10. Gráfico molecular do isômero *syn-exo* (mínimo global), obtido por QTAIM para o isômero *syn-exo* do 2-fluorbiciclo[2,2,1] heptan-7-ol (REZENDE et al., 2012).

Outros fatores, como a restrição geométrica imposta por anéis de pequenos ciclos, também afetam a formação de ligações de hidrogênio intramoleculares para formar anéis de cinco membros (CORMANICH et al., 2012). Como sugerem os compostos da Figura 11 (2-9), obtidos por QTAIM, os átomos que compõem o ciclo são formados por ligações mais rígidas, dificultando o contato entre os átomos F e H(O).

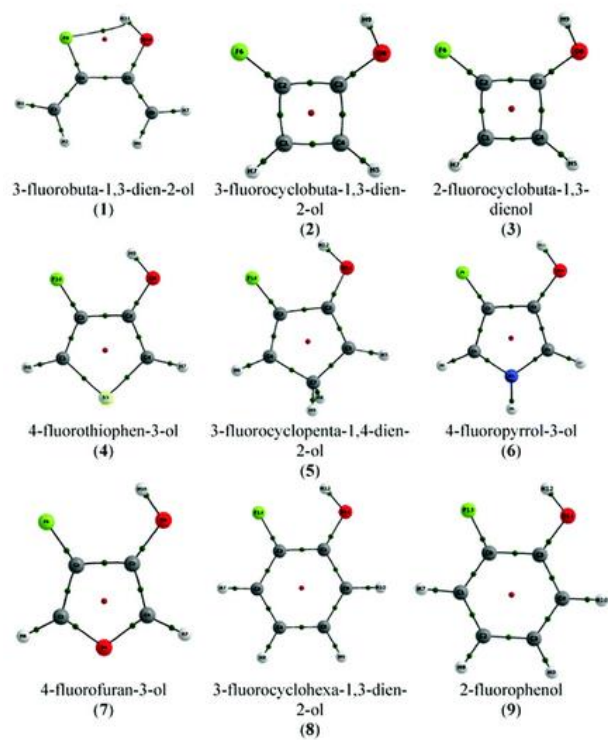


Figura 11. Gráficos moleculares obtidos para os compostos de 1-9 (CORMANICH et al., 2012).

REFERÊNCIAS

BADER, R. F. W. A bond path: a universal indicator of bonded interactions. **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 102, n. 37, p. 7314–7323, Aug. 1998.

BADER, R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications **Chemical Reviews**, Washington, v. 91, n. 5, p. 893-928, July 1991a.

BADER, R. F. W. Atoms in molecules. **Accounts of Chemical Research**, Los Angeles, v. 18, n. 1, p. 9-15, 1985b.

BICKELHAUPT, F. M.; BAERENDS, E. J. The case for steric repulsion causing the staggered conformation of ethane. **Angewandte Chemie**, Weinheim, v. 42, n. 35, p. 4183-4188, Sept. 2003.

BITENCOURT, M. et al. Conformational and stereoelectronic investigation in 1,2-difluoropropane: the *gauche* effect. **Journal of Molecular Structure**, Amsterdam, v. 840, n. 1-3, p. 133-136, Sept. 2007.

CANCÈS, E.; MENNUCCI, B. New applications of integral equations methods for solvation continuum models: ionic solutions and liquid crystals. **Journal of Mathematical Chemistry**, Marne-la-Vallée, v. 23, n. 3, p. 309-326, Feb. 1998.

CASTRO, M. A.; CANUTO, S. O método de Hartree-Fock. In: MORGON, N. H.; COUTINHO, K. (Ed.). **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. 2. ed. São Paulo: Livraria da Física, 2007. Cap. 1, p. 1-27.

CHOUDHARY, A. et al. An $n \rightarrow \pi^*$ interaction in aspirin: implications for structure and reactivity. **Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 76, n. 19, p. 7933-7937, Aug. 2011.

COELHO, J. V. et al. The role of carbonyl and thiocarbonyl groups in the conformational isomerism of haloacetones and halothioacetones. **Structural Chemistry**, Deerfield Beach, v. 19, n. 4, p. 671-677, Aug. 2008.

CORMANICH, R. A. et al. $^1J_{FH}$ coupling in 2-fluorophenol revisited: Is intramolecular hydrogen bond responsible for this long-range coupling? **Magnetic Resonance in Chemistry**, Chichester, v. 49, n. 12, p. 763-767, Dec. 2011.

CORMANICH, R. A. et al. The F...HO intramolecular hydrogen bond forming five-membered rings hardly appear in monocyclic organofluorine compounds. **RSC Advances**, Cambridge, v. 2, n. 10, p. 4169-4174, Mar. 2012.

CRAMER, C. J. **Essentials of computational chemistry: theories and models**. 2. ed. Chichester: Wiley, 2004.

DUARTE, H. A.; ROCHA, W. R. Teoria do Funcional de Densidade. Em: MORGON, N. H., COUTINHO, K. (Ed.). **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. 2. ed. São Paulo: Livraria da Física, 2007. cap. 3, p. 73-111.

DUCATI, L. C. et al. Conformational and stereoelectronic investigation of chloromethyl methyl sulfide and its sulfinyl and sulfonyl analogs. **Journal of Molecular Structure: theochem**, Amsterdam, v. 800, n. 1-3, p. 45-50, Dec. 2006.

DUCATI, L. C. et al. The case of intramolecular hydrogen bonding, hyperconjugation and classical effects on the conformational isomerism of substituted carbonyl and thiocarbonyl compounds. **Journal of Molecular Structure: theochem**, Amsterdam, v. 851, n. 1-3, p. 147-157, Feb. 2008.

DUNNING, T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. the atoms boron through neon and hydrogen. **Journal of Chemical Physics**. Ithaca, v. 90, n. 2, p. 1007-1023, Jan. 1989.

FONSECA, T. A. O. et al. F...HO intramolecular hydrogen bond as the main transmission mechanism for $^1J_{F,H(O)}$ coupling constant in 2'-fluoroflavonol. **Magnetic Resonance in Chemistry**, Chichester, v. 50, n. 8, p. 551-556, Aug. 2012.

FORESMAN, J. B.; FRISCH, A. E. **Exploring chemistry with electronic structure methods: a guide to using gaussian**. Pittsburg: Gaussian, 1993.

FREITAS, M. P. et al. Conformational analysis of *trans*-2-halocyclohexanols and their methyl ethers: a 1H NMR, theoretical and solvation approach. **Journal of Physical Organic Chemistry**, Chichester, v. 16, n. 1, p. 27-33, Jan. 2003.

FREITAS, M. P. et al. Halogenated six-membered rings: a theoretical approach for substituent effects in conformational analysis. **Journal of Molecular Structure: theochem**, Amsterdam, v. 589-590, p. 147-151, Aug. 2002.

FREITAS, M. P. et al. Infrared spectroscopy and theoretical calculations as tools for the conformational analysis of 2-methoxycyclohexanone. **Spectrochimica Acta Part A: molecular and biomolecular spectroscopy**, Amsterdam, v. 59, n. 16, p. 1177-1182, Apr. 2003a.

FREITAS, M. P. et al. Substituent interactions in *trans*-2-substituted methoxycyclohexanes: an explanation to the conformational behaviour in a chemometric and theoretical view. **Journal of Molecular Structure: theochem**, Amsterdam, v. 618, n. 3, p. 219-224, Nov. 2002a.

FREITAS, M. P.; RITTNER, R. Investigation of the stereoelectronic properties in 1,2-difluorocyclopropane and 1,2-difluorocyclohexane: evaluation of the *gauche* effect. **Journal of Molecular Structure: theochem**, Amsterdam, v. 807, n. 1-3, p. 159-162, Apr. 2007.

FREITAS, M. P.; RITTNER, R. Is there a general rule for the *gauche* effect in the conformational isomerism of 1,2-disubstituted ethanes? **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 111, n. 30, p. 7233-7236, Jul. 2007a.

GRABOWSKI, S. J. What is the covalency of hydrogen bonding? **Chemical Reviews**, Washington, v. 111, n. 4, p. 2597-2625, Apr. 2011.

KAY, J. B. et al. 1,2-disubstituted cyclohexanes as substrates of acetylcholinesterase and muscarinic agents: a re-investigation. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, London, v. 22, n. 3, p. 214-221, Mar. 1970.

KOCH, U.; POPELIER, P. L. A. Characterization of C-H-O hydrogen bonds on the basis of the charge density. **Journal of Physical Chemistry**, Ithaca, v. 99, n. 24, p. 9747-9754, June 1995.

LEE, C. et al. Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, New York, v. 37, n. 2, p. 785-789, Jan. 1988.

LEVINE, I. N. **Química cuántica**. 5. ed. Madrid: Prentice Hall, 2001.

MORGON, N. H.; COUTINHO, K. (Ed.). **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. 2. ed. São Paulo: Livraria da Física, 2007. Cap. 3, p. 73-111.

MORGON, N. H.; CUSTÓDIO, R. **Funções de base: o ajuste variacional**. Campinas; [s.n], 2001. Disponível em: <<http://chemkeys.com/br/2001/02/18/funcoes-de-base-o-ajuste-variacional>>. Acesso em: 17 abr. 2013.

POPELIER, P. L. A. Characterization of a Dihydrogen Bond on the Basis of the Electron Density. **Journal of Physical Chemistry A**, Washington, v. 102, n. 10, p. 1873-1878, Feb. 1998.

POPHRISTIC, V.; GOODMAN, L. Hyperconjugation not steric repulsion leads to the staggered structure of ethane. **Nature**, Philadelphia, v. 411, n. 6837, p. 565-568, Mar. 2001.

REZENDE, F. M. P. et al. Conformational analysis, stereoelectronic interactions and NMR properties of 2-fluorobicyclo[2.2.1]heptan-7-ols. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, Potsdam, v. 8, p. 1227-1232, Aug. 2012.

ROZAS, I.; ALKORTA, I.; ELGUERO, J. Behavior of ylides containing N, O, and c atoms as hydrogen bond acceptors. **Journal American Chemical Society**, Easton, v. 122, n. 45, p. 11154-11161, Nov. 2000.

SACHSE, H. Über die geometrischen isomeren der hex-amethylenderivate. **Bericht der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, Berlin, v. 23, n. 1, p. 1363-1370, Jan. 1890.

SANTOS, F. P. et al. Efeito das interações hiperconjugativas na constante de acoplamento $^1j_{\text{CH}}$ da hexametilenotetramina e do adamantano: estudo teórico e experimental. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 7, p. 1681-1685, Ago. 2007.

SILVA, A. L. B. B. **Introdução a química quântica**. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2003.

SIMAS, A. M.; ROCHA, G. B. Métodos semi-empíricos de estrutura eletrônica em química quântica. In: MORGON, N. H.; COUTINHO, K. (Ed.). **Métodos de química teórica e modelagem molecular**. 2. ed. São Paulo: Livraria da Física, 2007. Cap. 2, p. 29-71.

SMITH, M. B. **Organic synthesis**. Nova Iorque: McGraw-Hill, 1994.

SOUZA, F. R. et al. On the stereoelectronic effects governing the rotational isomerism of 1,2-di-haloethanes. **Journal of Molecular Structure: theochem**, Amsterdam, v. 863, n. 1-3, p. 137-140, Aug. 2008.

TAKEMURA, H. et al. C-F...HO hydrogen bond in 8-fluoro-4-methyl-1-naphthol. **Journal of Fluorine Chemistry**, Amsterdam, v. 130, n. 7, p. 684-688, July 2009.

WILSON, K. A. et al. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. VI. Sextuple zeta correlation consistent basis sets for boron through neon. **Journal of Molecular Structure: theochem**, Amsterdam, v. 388, p. 339-349, Dec. 1996.

WOON, D. E.; DUNNING, T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. IV. Calculation of static electrical response properties. **Journal of Chemical Physics**, Ithaca, v. 100, n. 4, p. 2975-2988, Nov. 1993.

WOON, D. E.; DUNNING, T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. V. Core-valence basis sets for boron through neon. **Journal of Chemical Physics**, Ithaca, v. 103, n. 11, p. 4572-4585, June 1995.

YOSHINAGA, F. et al. Conformational analysis of 2-halocyclohexanones: an NMR, theoretical and solvation study. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, London, v. 2, n. 9, p. 1494-1498, July. 2002.

SEGUNDA PARTE**ARTIGO 1****Conformational Analysis and intramolecular Interactions in
Aminofluorobenzoic Acids**

Josué M. Silla,^a Rodrigo A. Cormanich,^b Roberto Rittner,^b Matheus P. Freitas^{a,*}

^a *Department of Chemistry, Federal University of Lavras, P.O. Box 3037,
37200-000, Lavras, MG, Brazil*

^b *Chemistry Institute, State University of Campinas, P.O. Box 6154, 13083-970,
Campinas, SP, Brazil*

(artigo publicado no *Journal of Physical Chemistry A*)

Abstract

Some aminofluorobenzoic acids were studied to evaluate the power of the F...HO hydrogen bond and other interactions as driving forces of the conformational isomerism of these compounds. Despite the occurrence of this hydrogen bond in the 2-fluorinated derivatives, as well as attractive O/F non-bonding interactions and NH...O=C hydrogen bond, the O/O repulsion dictates the orientation of the carboxyl group. Unlike 2-fluorophenol, which is reported to not experience a F...HO hydrogen bond, 2-fluorobenzoic acid derivatives were calculated to exhibit such interaction, but it could not be monitored experimentally by means of F/H(O) coupling constant, because of the low solubility of these compounds in nonpolar solvents, the acidity of the carboxyl hydrogen, the small population of some conformers capable of exhibiting hydrogen bond, and the solute self-association in solution, which make their conformational equilibrium different from that in gas phase.

Keywords: Aminofluorobenzoic acids, conformational analysis, hydrogen bond, QTAIM.

Resumo

Alguns ácidos aminofluorbenzoicos foram estudados para avaliar o poder da ligação de hidrogênio $F\cdots HO$ e outras interações, como forças motrizes do isomerismo conformacional desses compostos. Apesar da ocorrência desta ligação de hidrogênio nos derivados 2-fluorados, bem como atrativas interações non-bonding O/F e ligação de hidrogênio $NH\cdots O=C$, a repulsão O/O determina a orientação do grupo carboxílico. Ao contrário de 2-fluorfenol, que é relatado para não experimentar uma ligação de hidrogênio $F\cdots HO$, os derivados do ácido 2-fluorobenzoico foram calculados para exibir essa interação, mas ela não pôde ser monitorada experimentalmente por meio da constante de acoplamento F/H(O), devido à baixa solubilidade desses compostos em solventes apolares, à acidez do hidrogênio carboxílico, à pequena população de algumas conformações capazes de apresentar ligação de hidrogênio e à autoassociação de solutos em solução, o que torna o seu equilíbrio conformacional diferente daquele em fase gasosa.

Palavras-chave: Ácidos aminofluorbenzoico, análise conformacional, ligação de hidrogênio, QTAIM.

1. Introduction

Intramolecular hydrogen bond is an important interaction governing conformer stabilities and, therefore, it can regulate macroscopic properties of substances. However, organic fluorine is shown to hardly ever participate in such an interaction.¹ The intramolecular hydrogen bond F...HO in 2-fluorophenol has been recently refuted, as demonstrated by the absence of a bond path between F and H(O) according to the atom in molecules (AIM) theory and by the modest $n_{\text{F}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$ interaction obtained by natural bond orbital (NBO) analysis.² This interaction would give origin to a five-membered ring, which was found to be difficult to form due to geometrical restrictions.³ Nevertheless, intramolecular hydrogen bond F...HO is experienced in other systems when forming six- or seven-membered rings and, in addition, it can be monitored by NMR, using the coupling constant $^1hJ_{\text{F,H(O)}}$.^{4,5} Indeed, even small coupling constants $^{2\text{TS}}J_{\text{H,H}}$ (TS = through space) have been observed in 1,3-diols through hydrogen bond.⁶

In the present work, the effect of a better proton donor (a carboxyl group) than phenol to perform hydrogen bond with the organic fluorine was evaluated. Aminofluorobenzoic acids (Figure 1) were used and the proton acceptor ability of the fluorine atom was compared to the amino group by analyzing the conformational preferences as a function of N...HO and F...HO intramolecular hydrogen bonds. Other stereoelectronic effects can be present, *e.g.* the delocalization of an electron pair (n) of a donor group into the antibonding orbital (π^*_{CO}) of an acceptor group in aspirin was found to modulate its molecular structure and conformation and, in addition, the authors state that this interaction affects the physicochemical attributes of aspirin and could have implications for its pharmacology.⁷

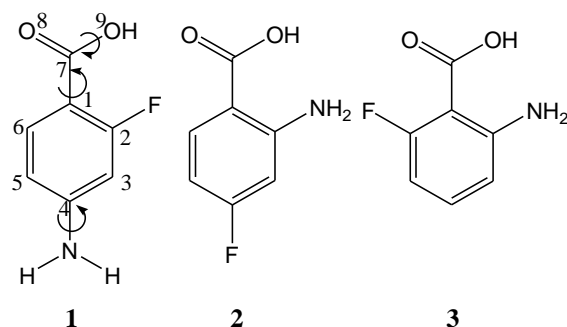


Figure 1. Benzoic acid derivatives studied.

The benzoic acid derivatives of Figure 1 were computationally studied by means of natural bond orbital (NBO) analysis,⁸ to analyze hyperconjugative effects, and the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM),⁹ to evaluate the electronic densities giving rise to possible hydrogen bonds. The QTAIM method gives a rigorous electron density (ρ) description and it is an interpretative methodology that can define unambiguously atoms as they exist in molecules and the interactions performed between such atoms.⁹⁻¹¹ According to QTAIM, bond paths (BPs), lines of maximum electron density linking neighboring nuclei of a molecular system in an equilibrium geometry, is a key criterion established by Koch and Popelier¹² to characterize hydrogen bonds. Other parameters are also required: a bond critical point (BCP) should be formed for each hydrogen bond; the ρ and the ρ Laplacian values ($\nabla^2\rho$) at the hydrogen bond BCP (ρ_{HBCP} and $\nabla^2\rho_{\text{HBCP}}$) must lie in the range of 0.002 atomic units (au) to 0.04 au and +0.024 au to +0.139 au, respectively; and the H atom involved in the hydrogen bond should have a loss of atomic charge [$q(\text{H})$], an increased atomic energy [$E(\text{H})$], a decreased first dipole moment [$M_1(\text{H})$] and a decreased atomic volume [$V(\text{H})$] in comparison to that of a H atom not involved in a hydrogen bond. NBO is a second-order perturbation analysis of donor-acceptor interactions in the natural bond orbitals and it is useful to analyze

quantum (hyperconjugative) contributions for conformer stabilization. The energy of a system can be decomposed into hyperconjugative and Lewis-type interactions, and the former is calculated by removing the antibonding and Rydberg-based interactions and then computing the effect of this deletion over the resulting energy of the system.

The titled compounds were also analyzed experimentally, by means of NMR and infrared spectroscopies, particularly to evaluate the state of molecular aggregation in solution due to competition of intra and intermolecular hydrogen bond, but also to analyze a possible intramolecular hydrogen bond in 2-fluorobenzoic acid using $^1J_{F,H(O)}$.

2. Experimental and computational details

2-Fluorobenzoic acid, 4-amino-2-fluorobenzoic acid, 2-amino-4-fluorobenzoic acid and 2-amino-6-fluorobenzoic acid were purchased from Sigma-Aldrich and used without further treatment. 1H and ^{19}F NMR spectra were obtained either from a Bruker Avance 600 or Varian INOVA 500 spectrometers operating at 600.2 MHz for 1H and 564.7 and 470.3 MHz for ^{19}F , using *ca.* 1 mg mL⁻¹ benzene-*d*₆ (for 2-fluorobenzoic acid) and CD₃CN solutions, respectively. The infrared spectra were acquired in a BOMEM MB100 spectrometer from 0.01 M CH₃CN solutions, using a liquid cell with NaCl windows and 0.5 mm spacer, 32 scans at 1 cm⁻¹ of resolution.

Conformational distribution at the HF/6-31g(d,p) level for compounds **1-3** to find the possible energy minima were performed using the Spartan program.¹³ Each minima was subsequently optimized at the MP2 and B3LYP/aug-cc-pVDZ levels followed by evaluation of the harmonic frequencies, using the Gaussian 09 program,¹⁴ both for the gas phase and CH₃CN solution using the polarizable continuum model by Tomasi and coworkers (in its integral equation formalism¹⁵) and using a cavity built up using the UFF (radii with spheres

around each solute atom) at the same level of theory. Natural bond orbital (NBO) analysis⁸ was carried out at the B3LYP/aug-cc-pVDZ level over the optimized geometries, as well as QTAIM calculations using the AIMAll program.¹⁶ Finally, spin-spin coupling constant calculations were performed at the BHandH/EPRIII level in order to check possible intramolecular hydrogen bond *via* $^1J_{\text{F,H(O)}}$ in 2-fluorobenzoic acid.

3. Results and Discussion

Three isomers of aminofluorobenzoic acids were studied, namely 4-amino-2-fluorobenzoic acid (**1**, where only F is capable of establishing a hydrogen bond with COOH), 2-amino-4-fluorobenzoic acid (**2**, where only NH₂ is capable of establishing a hydrogen bond with COOH), and 6-amino-2-fluorobenzoic acid (**3**, both NH₂ and F are capable of establishing hydrogen bonds with COOH). The conformers of each compound **1-3** were found by conformational distribution analysis using the Spartan program¹³ at the HF/6-31g(d,p) level of theory, and the conformers found were subsequently optimized at the MP2 and B3LYP/aug-cc-pVDZ levels (frequency calculations were carried out to guarantee the absence of imaginary frequencies) using the Gaussian 09 program.¹⁴ Since the energy results presented in Table 1 for these methods were found to be consistent, the B3LYP method was used for further calculations, due to its lower computational cost.

Table 1. Conformational energies (in kcal mol⁻¹), distance between interacting atoms (in Å), and hyperconjugative interactions (in kcal mol⁻¹).

Parameter	1a	1b	1c	1d	2a	2b	2c	2d	3a	3b	3c	3d
E _{rel} MP2 (gas) ^a	0.0	0.6	1.2	6.2	0.0	2.9	6.0	6.7	0.0	0.2	2.6	6.2
E _{rel} DFT (gas) ^a	0.0	0.7	1.5	7.0	0.0	3.1	6.1	9.8	0.0	0.5	4.0	9.4
E _{rel,gen-DFT} ^b	6.1	6.9	7.7	13.1	0.0	3.1	6.1	9.8	5.3	5.8	9.3	14.6
E _{relDFT} (CH3CN) ^a	0.0	0.1	0.2	3.7	0.0	2.0	4.0	5.3	0.1	0.0	2.5	4.8
E _{relDFT} (CH3CN) ^b	3.1	3.2	3.3	6.8	0.0	2.0	3.8	5.3	4.8	4.7	7.2	9.6
d _{O...F}	2.624	2.737	-	-	-	-	-	-	2.528	-	2.655	-
d _{O...HN}	-	-	-	-	1.923	1.962	1.875	-	1.871	1.849	1.960	-
d _{OH...F on N}	-	-	1.846	-	-	-	-	1.872	-	1.760	-	2.102
n _{O8} →σ* _{NH}	-	-	-	-	6.90	-	8.33	-	7.72	8.77	-	-
n _{O9} →σ* _{NH}	-	-	-	-	-	5.79	-	-	-	-	5.39	-
n _N →σ* _{O9-H}	-	-	-	-	-	-	-	14.14	-	-	-	4.73
n _F →σ* _{O9-H}	-	-	7.87	-	-	-	-	-	-	11.05	-	-
Total hyperconjugation	950.8	935.1	954.6	944.0	994.9	965.6	989.4	950.0	984.8	998.9	954.2	938.0

^a Relative energies for the conformers of compounds **1**, **2** and **3**, separately. ^b Relative energies of all structures.

Four energy minima were found for **1** (**1a-d**) in the gas state and implicit (PCM, polarizable continuum model) acetonitrile solution (Table 1). The far most stable conformers **1a** and **1b** do not exhibit the hydroxyl group directed toward the fluorine atom, which is experienced in **1c**. Thus, a possible intramolecular hydrogen bond F...HO for **1** is not the main effect responsible for its conformational equilibrium. According to QTAIM, conformers **1a** and **1b** experience an attractive non-bonding F...O interaction (Figure 2); nevertheless, such an F...O interaction has also shown to stabilize conformations in 2'-fluoroflavonol.⁴ This interaction was found to be predominantly electrostatic for **1a** and **1b** (Table 2). Such an attractive electrostatic interaction between F and O is possible because of a resonance of the electron pairs of fluorine with the aromatic ring, resulting in a resonance structure with positively charged F; this contribution appears to be real according to studies on electrophilic aromatic substitution¹⁷ and is corroborated by NBO calculations, which show significant

$n_{\text{F}} \rightarrow \pi^*_{\text{C}_2\text{C}_1}$ electron transfers for **1a** and **1b** (29.0 and 30.3 kcal mol⁻¹, respectively). Conformer **1c** presents a bond path between F and H(O), and the values of $\nabla^2\rho(r)$ and $H(r)$ suggest that this interaction corresponds to a hydrogen bond, which is topologically more stable and, hence, has a greater contribution for the conformational stabilization of conformer **1c** than the F...O interactions formed in conformers **1a** and **1b** (Table 2).¹⁸ Even though, **1c** is less stable than **1a** and **1b**; deletion of hyperconjugative interactions using NBO analysis gives the contribution of electron donor-acceptor interactions for the overall energy of the molecule, and this indicated that **1c** is more stabilized by electron transfers than **1a** and **1b** by *ca.* 4 and 20 kcal mol⁻¹, respectively. Consequently, **1c** is destabilized by Lewis-type interactions (steric and electrostatic repulsion) relative to **1a** and **1b**, by *ca.* 5 and 21 kcal mol⁻¹ in the gas state, respectively. This higher steric repulsion can be due to repelling lone pairs of the oxygen atoms (in agreement to Hermida-Ramón and Mosquera¹⁹), which are directed toward each other in **1c**. In summary, the conformational equilibrium of **1** is governed by a balance of electronic delocalization (especially hyperconjugation) and Lewis-type interactions and, thus, the intramolecular hydrogen bond F...HO in **1c** ($n_{\text{F}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}} = 8$ kcal mol⁻¹ according to NBO analysis) is not enough to make this conformer prevalent in the gas state, but it is competitive in CH₃CN solution, where the O/O repulsion is minimized. **1d**, which does not exhibit attractive non-bonding interaction and hydrogen bond, is not expected to exist in appreciable amounts in any media. The carboxyl group of this conformer is not coplanar to the ring, which can cause repulsion between the carboxyl group with the π system, leading to high energy.

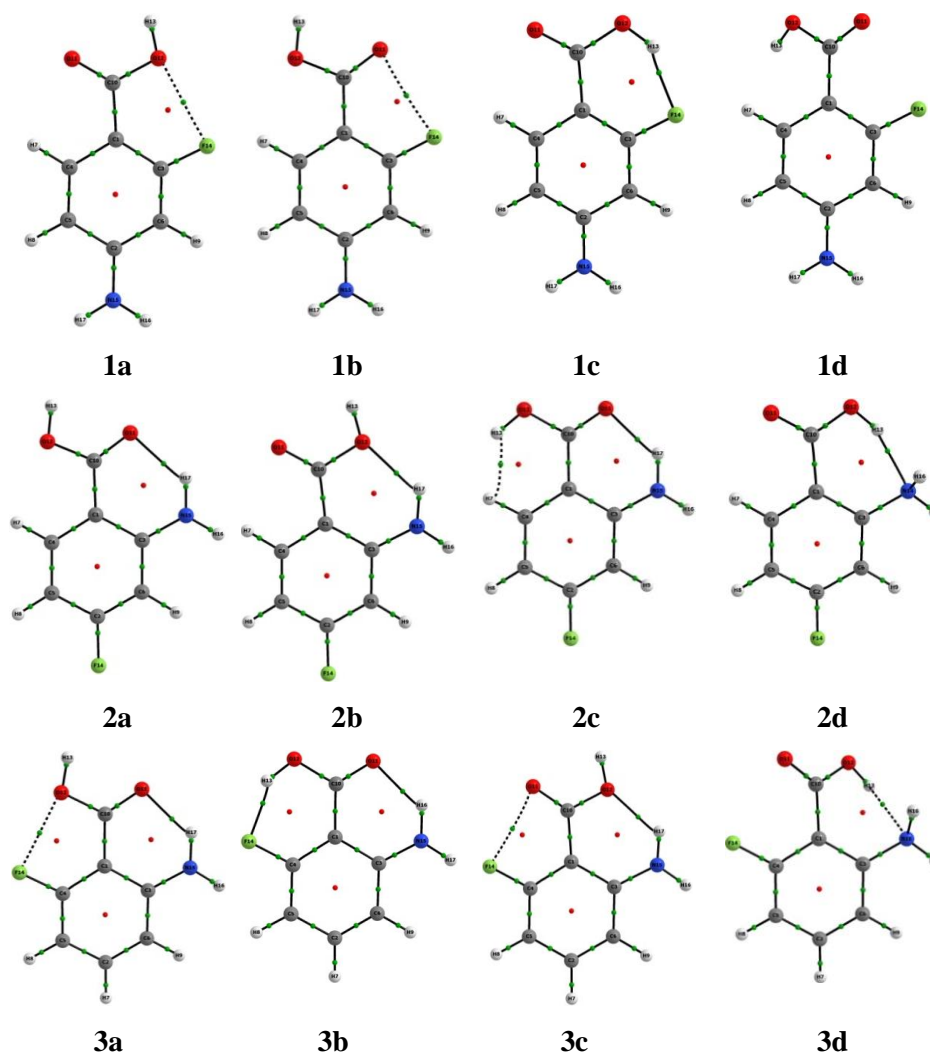


Figure 2. Molecular graphs indicating bond paths (BPs), bond critical points (BCPs; green dots) and ring critical points (RCPs; red dots) for the conformers of aminofluorobenzoic acids **1-3**.

Table 2. QTAIM parameters obtained at the hydrogen bond BCPs for the conformers of compounds **1-3** (in au).

Conformer	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	ε	$R_{\text{BCP}}-R_{\text{RCP}}$	$V(r)$	$G(r)$	$H(r)$
1a _{O...F}	0.0140	0.0596	0.0628	0.452	-0.0130	+0.0140	+0.0010
1b _{O...F}	0.0125	0.0506	0.5120	0.296	-0.0113	+0.0119	+0.0006
1c _{OH...F}	0.0289	0.1060	0.0048	0.728	-0.0261	+0.0263	+0.0002
2a _{O...HN}	0.0296	0.1011	0.0073	0.796	-0.0230	+0.0242	+0.0012
2b _{O...HN}	0.0256	0.0962	0.0243	0.806	-0.0205	+0.0223	+0.0018
2c _{O...HN}	0.0331	0.1155	0.0102	0.815	-0.0262	+0.0275	+0.0013
2c _{H...H}	0.0185	0.0576	0.3747	0.480	-0.0135	+0.0139	+0.0004
2d _{OH...N}	0.0358	0.1067	0.0307	0.795	-0.0255	+0.0261	+0.0006
3a _{O...HN}	0.0333	0.1177	0.0105	0.821	-0.0264	+0.0279	+0.0015
3a _{O...F}	0.0171	0.0751	0.0023	0.520	-0.0162	+0.0175	+0.0013
3b _{OH...F}	0.0351	0.1354	0.0102	0.772	-0.0329	+0.0334	+0.0005
3b _{O...HN}	0.0349	0.1236	0.0113	0.827	-0.0280	+0.0294	+0.0014
3c _{O...HN}	0.0260	0.0969	0.0222	0.801	-0.0208	+0.0225	+0.0017
3c _{O...F}	0.0147	0.0606	0.4623	0.332	-0.0134	+0.0143	+0.0009
3d _{OH...N}	0.0226	0.0692	0.1208	0.669	-0.0164	+0.0169	+0.0005

When the positions of F and NH₂ in **1** are inverted to give 2-amino-4-fluorobenzoic acid (**2**), only the amino group is capable of establishing an intramolecular hydrogen bond with COOH, both as proton donor and acceptor. Four energy minima were found for **2** and, likewise **1**, the two least stable conformers have lone pairs of the oxygen atoms directed to each other, suggesting O/O steric repulsion. In fact, only conformer **2a** is expected to exist in the gas state and polar solution, since the other conformers are calculated to be at least 2 kcal mol⁻¹ less stable than **2a**. According to QTAIM, **2a** exhibits a stabilizing (C=)O...HN hydrogen bond, which is 1.1 kcal mol⁻¹ more attractive than the corresponding (H)O...HN hydrogen bond in **2b**, but 1.4 kcal mol⁻¹ less stabilizing than (C=)O...HN hydrogen bond in **2c**, according to the $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma_{\text{NH}}^*$ interaction energies obtained by NBO; therefore, the carbonyl oxygen is better

proton acceptor than sp^3 oxygen. In addition to $(C=)O\cdots HN$, **2c** also experiences a $H\cdots H$ bond,²⁰ which is due to the reversed polarity of the ring and carboxyl hydrogens ($H^{\delta-}\cdots H^{\delta+}$, with respective charges of -0.026 and +0.588 au.). It is worth mentioning that **2d** is of high energy because the NH_2 group is surprisingly not coplanar to the aromatic ring; this occurs to allow establishment of $N\cdots HO$ hydrogen bond ($n_N\rightarrow\sigma^*_{OH} = 14 \text{ kcal mol}^{-1}$), with consequent loss in stabilization due to the lack of $n_N\rightarrow\pi^*_{CC}$ resonance. Similarly to **1**, it appears that *cis* rather *trans* $H-O-C=O$ are the preferred conformations of **2**, and the carbonyl oxygen was found to be the best $H(N)$ acceptor.

A comparative proton acceptor ability between F and NH_2 would be provided using 2-amino-6-fluorobenzoic acid (**3**). In some 1,3-amino- α/β -naphthols, the $N\cdots HO$ hydrogen bond was preferential over $O\cdots HN$.²¹ The amino group in **3** is highly preferential to be coplanar to the aromatic ring in order to perform the $n_N\rightarrow\pi^*_{CC}$ resonance. However, the NH_2 group is also a proton donor to the neighboring carboxyl oxygens. Indeed, the two exceedingly most stable conformers **3a** and **3b** were calculated to have an amino hydrogen directed toward the carbonyl oxygen; **3c** and **3d** are not estimated to exist neither in the gas phase nor in polar solution, despite the computed attractive interactions using QTAIM (Figure 2). Differently of **1** and **2**, **3b** is calculated to be similarly populated to **3a** in both media, but its $H-O-C=O$ dihedral angle is 180° (*trans*), where the O/O interaction was found to be repulsive for **1** and **2**. This is clearly an effect of the $F\cdots HO$ hydrogen bond in addition to the $NH\cdots O=C$ hydrogen bond (Figure 3). In **3a**, where the repulsive O/O interaction is avoided, an attractive non-bonding interaction $F\cdots O$ takes place in addition to the strong $NH\cdots O=C$ hydrogen bond ($n_O\rightarrow\sigma^*_{NH} = 8.8 \text{ kcal mol}^{-1}$, according to NBO – Figure 2). On the other hand, the O/O repulsion appears to be decreased in **3b** in comparison to other conformers that have *trans* orientation of the $H-O-C=O$ dihedral angle. Indeed, the electronic populations of the carboxyl oxygens,

$N(\text{O11})$ and $N(\text{O12})$ are higher in **3b** (9.178 au and 9.126 au, respectively) than in **1d** (9.156 au and 9.093 au) and even than in **1c** (9.176 au and 9.118 au) and **2c** (9.176 au and 9.098 au), *i.e.*, the carboxyl oxygens of conformer **3b** suffers weaker steric interactions with each other and may accommodate more electronic population than all other conformers with a *trans* H-O-C=O dihedral angle. Such observation is clearly the result of conformer **3b** in forming both the F \cdots HO and NH \cdots O=C hydrogen bonds, while conformer **1d** does not form any similar interaction, conformer **1c** forms a weaker F \cdots HO hydrogen bond than **3b** (compare the $\rho(r)$ values in Table 2), and **2c** forms weaker H \cdots H and NH \cdots O=C attractive hydrogen interactions than the F \cdots HO and NH \cdots O=C interactions formed in **3b**.

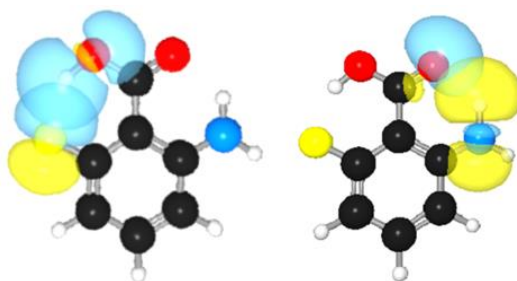


Figure 3. Hyperconjugative nature of the hydrogen bonds in **3b**, calculated by NBO.

Other criteria established by Koch and Popelier¹² are obtained by integration over the atomic basins of the hydrogen atoms participating in hydrogen bonds. Table 3 presents the values of atomic charge (q), first dipole moment (M_1), atomic volume (V) and atomic energy (E) of the carboxyl and amino hydrogen atoms involved in hydrogen bond, taking conformer **1d** as the reference, which cannot form an intramolecular hydrogen bond. It can be observed that all conformers capable of forming hydrogen bond fulfill these criteria, since all

hydrogen bonded atoms have decreased $q(\text{H})$, $E(\text{H})$ (more positive), $M_1(\text{H})$ and $V(\text{H})$ in comparison with the corresponding hydrogen atom in **1d**.

Table 3. Additional atomic properties obtained by QTAIM for hydrogen bonded atoms (in au).

Conformer	$q(\text{H})$	$M_1(\text{H})$	$V(\text{H})$	$E(\text{H})$
1d _{H(O), H(N)}	+0.588/+0.434	+0.172/+0.190	+21.767/+29.587	-0.3510/-0.4297
1c _{OH...F}	+0.624	+0.132	+14.701	-0.3387
2a _{O...HN}	+0.513	+0.150	+19.978	-0.3912
2b _{O...HN}	+0.491	+0.158	+21.405	-0.4057
2c _{O...HN}	+0.522	+0.146	+19.132	-0.3865
2c _{H...H}	+0.587	+0.163	+19.383	-0.3532
2d _{OH...N}	+0.614	+0.141	+14.961	-0.3341
3a _{O...HN}	+0.518	+0.148	+19.338	-0.3898
3b _{OH...F}	+0.633	+0.125	+13.564	-0.3347
3b _{O...HN}	+0.525	+0.144	+18.771	-0.3852
3c _{O...HN}	+0.485	+0.160	+21.650	-0.4090
3d _{OH...N}	+0.607	+0.156	+17.839	-0.3387

Since **1**, **2** and **3** are positional isomers, the energies of their conformers can be compared (Table 1). Structure **2a** is highly more stable than any other one, *i.e.* there is a preference for NH_2 to perform hydrogen bond with the carbonyl oxygen, the H-O-C=O is preferentially *cis* to avoid O/O interaction between lone pairs, and fluorine at *para* position relative to the carboxyl group (at least in **2a** and **2b**) leads to constitutional stabilization in comparison to the *ortho* orientation (*e.g.* compare the relative energy of **2a** with any other conformer of **3**). The latter statement is surprising, since the fluorine atom in **1** and **3** experiences some attractive interactions (hydrogen bond and non-bonding interactions), but replacement of 4-F in **2a** by a 6-F to give **3a** increases enormously the energy of the system.

The infrared spectra of **1-3** in CH₃CN solution indicate that compounds aggregate (dimerize by intermolecular hydrogen bond) even at low concentration (0.01 M), given the broad O-H stretching vibration (Figure S1); compounds were not soluble in nonpolar/moderately polar (like CHCl₃) solvents. Self-association probably affects the conformational preferences when compared to the calculated data. Free hydroxyl groups are expected to take place at lower concentrations in nonpolar solvents or in the gas phase; however, even in benzene-*d*₆ (*ca.* 1 mg mL⁻¹), 2-fluorobenzoic acid itself did not exhibit a proton signal corresponding to OH in the ¹H NMR spectrum, due to the acidity of the carboxyl hydrogen. Consequently, but also due to the expected small population of intramolecularly hydrogen bonded 2-fluorobenzoic acid, the coupling constant ^{1h}J_{F,H(O)}, which has shown to be a descriptor of hydrogen bond in some systems,^{4,5} could not be observed in the ¹⁹F spectrum (a signal with *ddd* pattern due to *ortho* and *meta* couplings with ring hydrogens) of 2-fluorobenzoic acid (Figure S2), despite the large calculated value of -36.9 Hz in implicit benzene at the BHandH/EPR-III level. Compound **3**, which was calculated to experience a main conformer with intramolecular hydrogen bond F⋯HO, was almost not soluble in benzene-*d*₆, as a consequence of the predominance of the zwitterionic form; consequently, the H(OOC) signal could not be observed and, therefore, the ^{1h}J_{F,H(O)} coupling constant was not measured.

Conclusions

Differently from 2-fluorophenol, the 2-fluorine atom at benzoic acid can exhibit intramolecular hydrogen bond, which is similar in magnitude to the NH⋯O=C hydrogen bond, according to QTAIM and NBO analyses; 2-fluorobenzoic acid derivatives are better proton donors than 2-fluorophenols and intramolecular hydrogen bond would give rise a six-membered ring, which is more stable than the five-membered one in 2-fluorophenol. However, the

orientation of the carboxyl group to enable F...HO hydrogen bond requires that the lone pairs of the oxygen atoms are oriented toward the same direction, thus experiencing O/O repulsion. Consequently, conformers with *cis* H-O-C=O were found to be the preferential ones in most of cases, both in the gas phase and acetonitrile solution (using an implicit model). Experimentally, solution NMR does not show any coupling constant between ^{19}F and $^1\text{H}(\text{OOC})$, despite the high calculated value for the $^1J_{\text{F,H(O)}}$ coupling in conformers capable of performing hydrogen bond. This is due to the fast exchange of the acidic hydrogens and to the fact that, even in highly diluted solutions, and mainly because solute molecules self-associate (mainly by intermolecular hydrogen bond), as proved by infrared spectroscopy. In summary, F...HO hydrogen bond is operating in the 2-fluorobenzoic acid fragment, as well as attractive non-bonding F/O interactions, but these do not appear to be most important factors governing the conformational equilibrium of the titled compounds; O/O steric effects are invoked instead. In addition, despite probably operative in the gas phase, the F...HO hydrogen bond cannot be monitored by $^1J_{\text{F,H(O)}}$ coupling constants, because the population of the conformer experiencing such an interaction is too low (the case of **1c**) and/or because the carboxyl hydrogen is hardly observed in solution NMR, due to its acidity, self-association and low solubility of the studied compounds in nonpolar solvents.

References

- (1) Dunitz, J. D.; Taylor, R. Organic Fluorine Hardly Ever Accepts Hydrogen Bonds. *Chem.–Eur. J.* **1997**, *3*, 89–98.
- (2) Cormanich, R. A.; Moreira, M. A.; Freitas, M. P.; Ramalho, T. C.; Anconi, C. P. A.; Rittner, R.; Contreras, R. H.; Tormena, C. F. ^1H J_{FH} Coupling in 2-Fluorophenol Revisited: Is Intramolecular Hydrogen Bond Responsible for this Long-Range Coupling? *Magn. Reson. Chem.* **2011**, *49*, 763–767.
- (3) Cormanich, R. A.; Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Rittner, R. The F...HO Intramolecular Hydrogen Bond Forming Five-Membered Rings Hardly Appear in Monocyclic Organofluorine Compounds. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4169–4174.
- (4) Fonseca, T. A. O.; Freitas, M. P.; Cormanich, R. A.; Ramalho, T. C.; Tormena, C. F.; Rittner, R. Computational Evidence for Intramolecular Hydrogen Bonding and Nonbonding X...O Interactions in 2'-Haloflavonols. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 112–117.
- (5) de Rezende, F. M. P.; Moreira, M. A.; Cormanich, R. A.; Freitas, M. P. Conformational Analysis, Stereoelectronic Interactions and NMR Properties of 2-Fluorobicyclo[2.2.1]Heptan-7-ols. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1227-1232.
- (6) Loening, N. M.; Anderson, C. E.; Iskenderian, W. S.; Anderson, C. D.; Rychnovsky, S. D.; Barfield, M.; O'Leary, D. J. Qualitative and Quantitative Measurements of Hydrogen Bond Mediated Scalar Couplings in Acyclic 1,3-Diols. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5321-5323.
- (7) Choudhary, A.; Kamer, K. J.; Raines, R. T. An $n \rightarrow \pi^*$ Interaction in Aspirin: Implications for Structure and Reactivity. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7933-7937.
- (8) *NBO*, Version 5.0, included in the Gaussian09 package of programs; Gaussian Inc: Wallingford, CT, 2009.

- (9) Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Clarendon, Oxford, 1990.
- (10) Bader, R. F. W. A Quantum Theory of Molecular Structure and Its Applications. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 893-928.
- (11) Bader, R. F. W. A Bond Path: A Universal Indicator of Bonded Interactions. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7314-7323.
- (12) Koch, U.; Popelier, P. L. A. Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density. *J. Phys. Chem. A* **1995**, *99*, 9747-9754.
- (13) Spartan Pro version 1.0.5, Wavefunction, Inc., Irvine, 2000.
- (14) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A. et al. Gaussian 09, Revision A.02; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
- (15) Cancès, E.; Mennucci, B. New Applications of Integral Equations Methods for Solvation Continuum Models: Ionic Solutions and Liquid Crystals. *J. Math. Chem.* **1998**, *23*, 309-326.
- (16) AIMAll (Version 11.10.16), Todd A. Keith, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2011, aim.tkgristmill.com.
- (17) Rosenthal, J.; Schuster, D. I. The Anomalous Reactivity of Fluorobenzene in Electrophilic Aromatic Substitution and Related Phenomena. *J. Chem. Educ.* **2003**, *80*, 679-690.
- (18) Rozas, I.; Alkorta, I.; Elguero, J. Behavior of Ylides Containing N, O, and C Atoms as Hydrogen Bond Acceptors. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11154-11161.
- (19) Hermida-Ramón, J. M.; Mosquera, R. A. Do Small Carboxylic Acids Present Intramolecular Hydrogen Bond? *Chem. Phys.* **2006**, *323*, 211-217.

- (20) Grabowski, S. J.; Sokalski W. A.; Leszczynski, J. Wide Spectrum Of H \cdots H Interactions: Van der Waals Contacts, Dihydrogen Bonds and Covalency. *Chem. Phys.* **2007**, *337*, 68–76.
- (21) Lämmermann, A.; Szatmári, I.; Fülöp, F.; Kleinpeter, E. Inter- or Intramolecular N \cdots H–O or N–H \cdots O Hydrogen Bonding in 1,3-Amino- α/β -naphthols: An Experimental NMR and Computational Study. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 6197-6205.

Supporting Information

Conformational analysis and intramolecular interactions in aminofluorobenzoic acids

Josué M. Silla,^a Rodrigo A. Cormanich,^b Roberto Rittner,^b Matheus P. Freitas^{a,*}

^a *Department of Chemistry, Federal University of Lavras, P.O. Box 3037, 37200-000, Lavras, MG, Brazil*

^b *Chemistry Institute, State University of Campinas, P.O. Box 6154, 13083-970, Campinas, SP, Brazil*

Figure S1. Infrared spectrum of 4-amino-2-fluorobenzoic acid (**1**) in 0.01M acetonitrile solution.

Figure S2. Infrared spectrum of 2-amino-4-fluorobenzoic acid (**2**) in 0.01M acetonitrile solution.

Figure S3. Infrared spectrum of 2-amino-6-fluorobenzoic acid (**2**) in 0.01M acetonitrile solution.

Figure S4. ¹H NMR spectrum of 2-fluorobenzoic acid in *ca.* 1 mg mL⁻¹ 1,1,2,2-tetrachloroethane-*d*₂ solution.

Figure S5. ¹H NMR spectrum of 2-fluorobenzoic acid in *ca.* 1 mg mL⁻¹ CD₃CN solution. A broad H(O) signal is observed centered at 9.2 ppm.

Figure S6. ¹⁹F NMR spectrum of 2-fluorobenzoic acid in *ca.* 1 mg mL⁻¹ benzene-*d*₆ solution.

Figure S7. ¹⁹F NMR spectrum of 2-fluorobenzoic acid in *ca.* 1 mg mL⁻¹ CD₃CN solution.

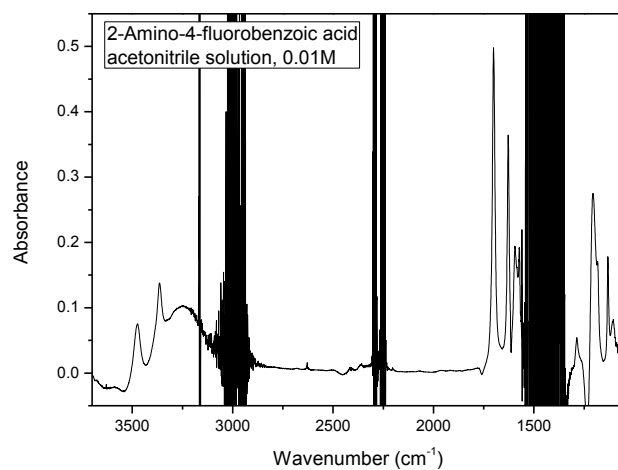


Figure S1. Infrared spectrum of 4-amino-2-fluorobenzoic acid (**1**) in 0.01M acetonitrile solution.

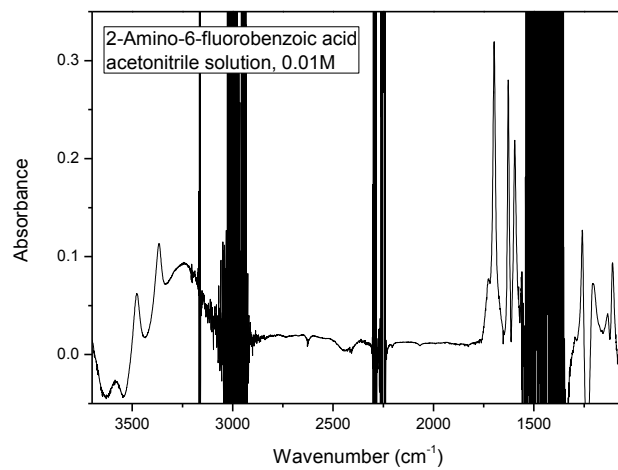


Figure S2. Infrared spectrum of 2-amino-4-fluorobenzoic acid (**2**) in 0.01M acetonitrile solution.

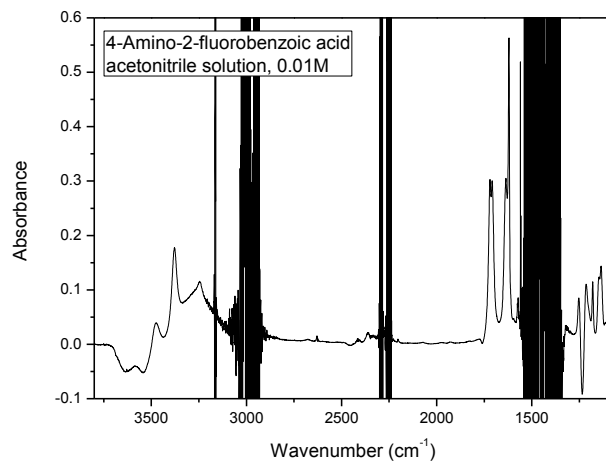


Figure S3. Infrared spectrum of 2-amino-6-fluorobenzoic acid (**2**) in 0.01M acetonitrile solution.

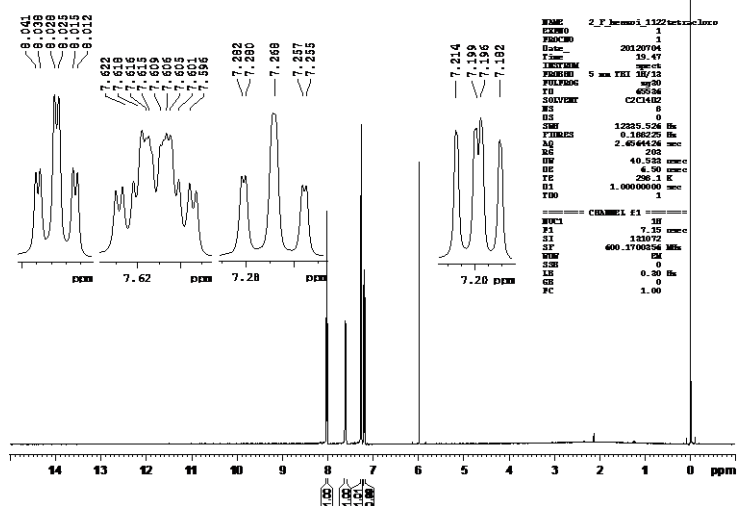


Figure S4. ^1H NMR spectrum of 2-fluorobenzoic acid in *ca.* 1 mg mL $^{-1}$ 1,1,2,2-tetrachloroethane- d_2 solution.

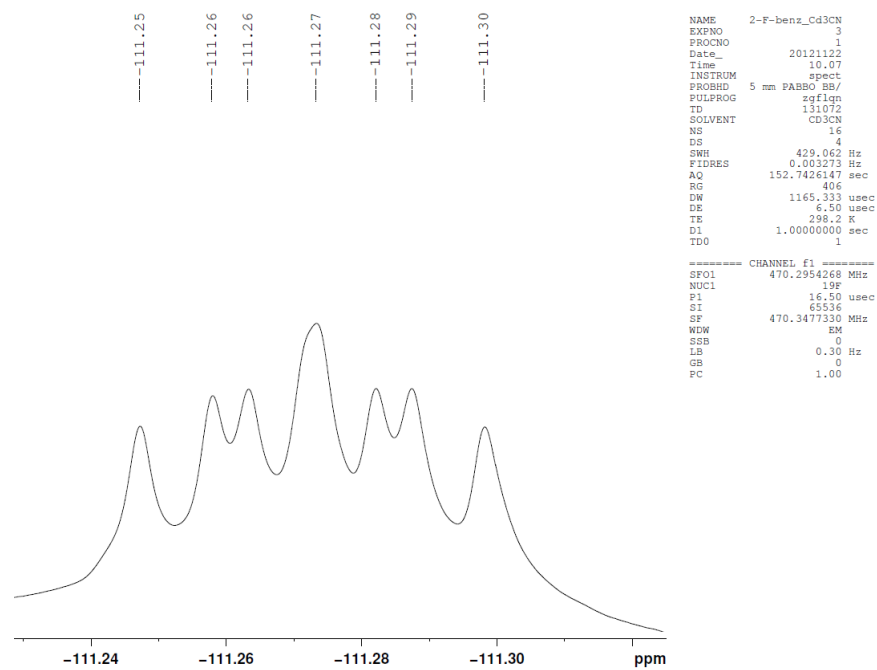


Figure S7. ^{19}F NMR spectrum of 2-fluorobenzoic acid in *ca.* 1 mg mL $^{-1}$ CD_3CN solution.

ARTIGO 2**Conformational analysis and intramolecular interactions in monosubstituted phenylboranes and phenylboronic acids**

Josué M. Silla,¹ Rodrigo A. Cormanich,² Roberto Rittner,² Matheus P. Freitas^{1*}

¹Department of Chemistry, Federal University of Lavras, P.O. Box 3037, 37200-000, Lavras, MG, Brazil and ²Chemistry Institute, State University of Campinas, P.O. Box 6154, 13083-970, Campinas, SP, Brazil

(artigo publicado no *Beilstein Journal of Organic Chemistry*)

Abstract

It has been observed a $^{175}J_{\text{F,H(O)}}$ coupling pathway, dictated by a hydrogen bond, in some 2-fluorobenzoic acids, while such an interaction does not occur in 2-fluorophenol. Thus, this work reports the conformational analysis of 2-fluorophenylboronic acid (**1**), in order to evaluate a possible intramolecular OH \cdots F hydrogen bond in comparison to an $n_{\text{F}}\rightarrow p_{\text{B}}$ interaction, which mimics the quantum $n_{\text{F}}\rightarrow\sigma^*_{\text{OH}}$ hydrogen bond that would be expected in 2-fluorophenol. 2-Fluorophenylborane (**3**), which does not experience hydrogen bond, was used to verify whether $n_{\text{F}}\rightarrow p_{\text{B}}$ interaction rules or not the conformational equilibrium in **1** due to a predominant OH \cdots F hydrogen bond or to other effects. A series of 2-X-phenylboranes (X = Cl, Br, NH₂, PH₂, OH and SH) were further computationally analyzed to search for electron donors to boron, capable of influencing the conformational equilibrium. Overall, intramolecular OH \cdots F hydrogen bond in **1** is quite stabilizing and dictates the $^1J_{\text{F,H(O)}}$ coupling constant. Moreover, electron donation to the empty *p* orbital of boron (for non-coplanar BH₂ moiety relative to the phenyl ring) is also significantly stabilizing for the NH₂ and PH₂ derivatives, but not enough to make the corresponding conformers appreciably populated, because of steric effects and the loss of $\pi_{\text{CC}}\rightarrow p_{\text{B}}$ resonance. Thus, the results found earlier for 2-fluorophenol about the lack of intramolecular hydrogen bond are now corroborated.

Keywords

conformational analysis; hydrogen bond; interactions with boron; monosubstituted phenylboranes; phenylboronic acids.

Resumo

Foi observado um acoplamento via $^{17}\text{S}J_{\text{F,H(O)}}$ ditada por uma ligação de hidrogênio em alguns ácidos 2-fluorobenzoico, enquanto tal interação não ocorre em 2-fluorofenol. Assim, neste trabalho relata-se a análise conformacional do ácido 2-fluorfenilborônico (**1**), a fim de avaliar uma possível ligação de hidrogênio intramolecular $\text{OH}\cdots\text{F}$, em comparação com a interação $n_{\text{F}}\rightarrow p_{\text{B}}$, que imita a ligação de hidrogênio ligação quântica $n_{\text{F}}\rightarrow\sigma^*_{\text{OH}}$, que seria esperada em 2-fluorfenol. Foi utilizado 2-fluorfenilborano (**3**), que não experimenta ligação de hidrogênio, para verificar se a interação $n_{\text{F}}\rightarrow p_{\text{B}}$ é a regra ou não do equilíbrio conformacional em **1**, devido a uma predominante ligação de hidrogênio $\text{OH}\cdots\text{F}$ ou outros efeitos. Uma série de 2-X-fenilboranos (X = Cl, Br, NH_2 , PH_2 , OH e SH) foi posteriormente analisada para se pesquisar computacionalmente doadores de elétrons ao átomo de boro, capazes de influenciar o equilíbrio conformacional. No geral, a ligação de hidrogênio intramolecular $\text{OH}\cdots\text{F}$ em **1** é muito estabilizante e determina a constante de acoplamento $^{1h}J_{\text{F,H(O)}}$. Além disso, a doação de elétrons ao orbital p vazio do boro (por não ser coplanar a porção BH_2 em relação ao anel fenil) é também significativa para estabilizar os derivados de NH_2 e PH_2 , mas não o suficiente para fazer das correspondentes conformações sensivelmente povoadas, devido aos efeitos estéricos e à perda de ressonância $\pi_{\text{CC}}\rightarrow p_{\text{B}}$. Assim, os resultados encontrados anteriormente para 2-fluorfenol, sobre a falta da ligação de hidrogênio intramolecular, estão agora corroborados.

Palavras-chave

análise conformacional, ligação de hidrogênio, interações com boro, fenilboranos monosubstituídos, ácidos fenilborônico.

Introduction

Boronic acid derivatives have been widely studied because of their good performance as pharmaceutical agents, serving for the development of enzyme inhibitors of peptidases/proteases, proteasomes, arginase, nitric oxide synthase (NOS), as well as transpeptidases [1,2]. Other important studies incorporate the boronic acid moiety into amino acids and nucleosides as anti-tumor and anti-viral agents [3,4]. Indeed, the great importance of aromatic boronic acids to biological and pharmaceutical has been reported, as well as the interest to introduce a boronic acid moiety in organic molecules [5]. Boron has been shown to bind with nitrogen in order to form a ring in 2-(*N,N*-dimethylaminomethyl)phenylboronic acid [6], thus reflecting its electron acceptor ability through intramolecular interactions. In addition, computational studies have been performed to evaluate the difference in affinity of boron towards oxygen and nitrogen electron pairs in 2-aminocarbonyl-phenylboronic acid (2-AC-PBA) and its corresponding ester, ethanediol(2-aminocarbonyl)phenylboronate (ED-2-AC-PB), that have been identified for some conformer interactions of type B-N and B-O, in addition to typical intramolecular hydrogen bonds [7]. Niedenzu [8] presented studies in organic synthesis with evidence of intramolecular interactions between boron and electronegative atoms like F, Cl, O, N and S.

Indeed, boron-containing compounds are Lewis acids, because of the *p* empty orbital in trivalent boron derivatives. This can be useful to mimic vacant orbitals which are capable of accepting electrons from symmetry allowed electron donors, such as the σ^*_{OH} orbital as an electron acceptor in hydrogen bond. For example, 4-bromo-2-fluorophenol is supposed to perform intramolecular OH \cdots F hydrogen bond as dictating interaction of the conformational equilibrium and, consequently, of the observed $^1J_{\text{F,H(O)}}$ coupling constant [9]. However, it has been recently found that such coupling in this compound and in 2-fluorophenol

itself is better described as $^{17S}J_{F,H(O)}$, because of a coupling pathway based on the overlap of proximate electronic clouds rather than hydrogen bond [10]. Indeed, dipolar effects have been invoked as the determining role of the conformational equilibrium in 2-fluorophenols instead of intramolecular hydrogen bond [11], contrary to that found elsewhere for 2-monohalogen substituted phenols [12]. In fact, organic fluorine has been found to hardly ever participate in hydrogen bond [13], despite the appearance of this interaction in 8-fluoro-4-methyl-1-naphthol [14], 2'-fluoroflavonols [15], 2-fluorobicyclo[2.2.1]heptan-7-ols [16] and 2-fluorobenzoic acids [17]. Recently, OH...F hydrogen bond was found to be difficult to operate in monocyclic compounds when forming five-membered rings, because of geometric restrictions imposed by the rigid rings [18].

In the present work, 2- and 4-fluorophenylboronic acids were analyzed using theoretical and spectroscopic tools to account for possible $n_F \rightarrow p_B$ interactions in the *ortho* isomer, which is similar to the $n_F \rightarrow \sigma^*_{OH}$ interaction (charge transfer contribution for the hydrogen bond) in 2-fluorophenol. Since the OH group in 2-fluorophenylboronic acid is anticipated to participate in intramolecular hydrogen bond, 2-X-phenylboranes (X = F, Cl, Br, NH₂, PH₂, OH and SH) were also evaluated theoretically (Figure 1), in order to account for the importance of $n_X \rightarrow p_B$ interactions free from interference of the OH...X hydrogen bond present in the 2-substituted phenylboronic acids.

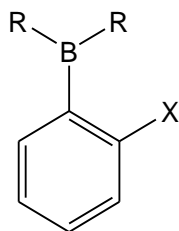


Figure 1. 2-Substituted phenylboranes (R = H) and phenylboronic acids (R = OH) under study; X = F, Cl, Br, NH₂, PH₂, OH and SH. 4-Fluoro phenylborane and phenylboronic acid derivatives were also studied.

In order to achieve these goals, NMR spectroscopy (by means of suitable coupling constants) and theoretical calculations were used. Second-order perturbation analysis of donor-acceptor interactions in the natural bond orbitals (NBO) has been used to interpret conformational isomerism in terms of hyperconjugative interactions, in such a way that quantum-mechanical delocalization from filled donor to formally unoccupied acceptor NBOs characterize molecular interactions [19]. In addition to the NBO method, the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) [20] has been widely used to evaluate the electronic densities giving rise to possible hydrogen bonds. The QTAIM method provides a description of the electron density (ρ) to define atoms in molecules and the interactions between them [20-22]. A key criterion established by Koch and Popelier [23] to characterize hydrogen bonds in an equilibrium geometry is based on the maximum electron density linking neighboring nuclei, called bond path (BP). In addition to the BP lines, other parameters are also required to characterize a hydrogen bond, namely the formation of a bond critical point (BCP) for each hydrogen bond, ρ and the ρ Laplacian values ($\nabla^2\rho$) at the hydrogen bond BCP (ρ_{HBBCP} and $\nabla^2\rho_{\text{HBBCP}}$) lying in the range of 0.002 atomic units (au) to 0.04 au and 0.024 au to 0.139 au to electrostatic hydrogen bonds, respectively. Moreover, the H atom involved in

the hydrogen bond should have a loss of atomic charge [$q(\text{H})$], an increased atomic energy [$E(\text{H})$], a decreased atomic first dipole moment [$M_1(\text{H})$] and a decreased atomic volume [$V(\text{H})$] in comparison to that of an H atom not involved in hydrogen bond [23].

Spectroscopic (Raman, infrared and NMR) and theoretical studies on 2-fluorophenylboronic acid have already been performed earlier for assignment purposes, because of the lack of information about this important target to various applications [24]. However, few insights about its conformational isomerism and intramolecular interactions are given, since most of the experimental investigation was devoted to the solid state [24].

Results and Discussion

2-Fluorophenylboronic acid undergoes rotational isomerization around the C-B and B-O bonds, giving rise to three energy minima (Figure 2), either in the gas phase or implicit CH_3CN . Since the energy differences obtained by DFT were similar to those obtained by MP2, the B3LYP/aug-cc-pVDZ level was used for further analysis. The *trans-cis* form found elsewhere [24] was characterized here as a saddle point rather than a minimum (an imaginary frequency was found). Conformers **1a** and **1b** exhibit intramolecular hydrogen bond, which is described in quantum terms as an $n_{\text{F}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$ interaction (example for **1a** in Figure 3). According to NBO analysis, such interaction is 3.4 and 3.9 kcal mol⁻¹ stabilizing for **1a** and **1b**, respectively, but **1a** is largely dominant both in the gas phase and solution (Table 1). This is corroborated by the AIM results, whose molecular graphs indicate bond paths between F and H(O) for **1a** and **1b**, in addition to a dihydrogen bond for **1b** due to the reversed polarity of the ring hydrogen (-0.021 au) and the hydroxyl hydrogen (+0.588 au), and a nonbonding interaction between F and O in **1c**.

Table 1. Conformational energies (in kcal mol⁻¹), distance between interacting atoms by hydrogen bond and nonbonding interaction (in Å), and hyperconjugative/repulsive interactions (in kcal mol⁻¹).

Parameter	1a	1b	1c	2a	2b	2c
$E_{\text{rel MP2 (gas)}}^{\text{a}}$	0	3.8	6.3	0	1.6	2.9
$E_{\text{rel DFT (gas)}}^{\text{a}}$	0	3.8	5.8	0	1.5	3.2
$E_{\text{rel DFT}}^{\text{b}}$	0	3.8	5.8	2.4	3.9	5.6
$E_{\text{rel DFT (CH}_3\text{CN)}}^{\text{a}}$	0	1.6	-	0	0.3	1.4
$E_{\text{rel DFT (CD}_3\text{CN)}}^{\text{b}}$	0	1.6	-	1.3	1.7	2.7
$d_{\text{O}\cdots\text{F}}$	-	-	2.755	-	-	-
$d_{\text{OH}\cdots\text{F}}$	2.025	1.984	-	-	-	-
$n_{\text{F}}\rightarrow\sigma^*_{\text{OH}}$	3.4	3.9	-	-	-	-
$n_{\text{F}}\rightarrow\pi^*_{\text{CC}}$	16.2	16.5	19.2	18.5	18.3	18.5
$\pi_{\text{CC}}\rightarrow p_{\text{B}}$	19.9	18.6	21.8	22.8	25.1	13.2
$n_{\text{O}}\rightarrow p_{\text{B}}$	304.8	464.3	266.2	255.0	237.2	272.2
ΔE_{hyper}	2499.4	2667.5	0	80.7	0	2299.7
ΔE_{Lewis}	2493.1	2665.2	0	79.1	0	2301.4
Total	25410.7	25578.8	22911.3	24434.7	24354.0	26653.7
hyperconjugation						

The hyperconjugative energy in each system can be estimated by deleting the electronic transfers from filled to vacant orbitals (antibonding and Rydberg-type orbitals) using the NBO method, and then computing the energy of the resulting system; Lewis-type energy can also be indirectly obtained from this, in such a way that $E_{\text{full}} = E_{\text{hyperc.}} + E_{\text{Lewis}}$. Accordingly, **1a** and **1b** were found to be more stabilized due to hyperconjugation than **1c**, which is sterically less hindered (see the lower Lewis-type energy in Table 1); the larger steric and electrostatic repulsion in **1b** is due to the interacting oxygen lone pairs. In polar solution, the electrostatic effect is minimized and the energy difference between **1a** and **1b** is therefore reduced. The steric term can also be obtained using the STERIC keyword in NBO, according to natural energy decomposition analysis scheme, as well as other NBO analysis options [19].

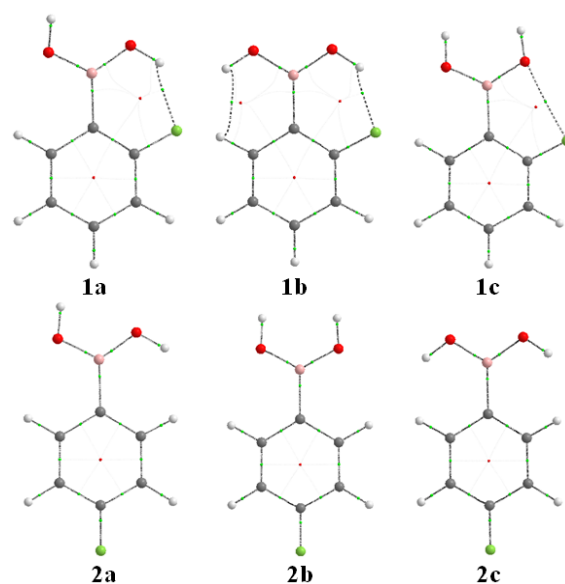


Figure 2. Molecular graphs for the energy minima of 2- and 4-fluorophenylboronic acids. Green dots represent bond critical points and red dots represent ring critical points.

The existence of $n_{\text{F}} \rightarrow \sigma_{\text{OH}}^*$ electronic delocalization does not guarantee an effective hydrogen bond, since the σ_{OH} is also oriented toward the fluorine substituent, giving rise to a repulsion (4-electron/2-orbital interaction). Thus, AIM calculations were performed to check for the predominant attractive interaction between F and OH rather than a repulsive one. Both **1a** and **1b** conformers show positive $\nabla^2\rho(r)$ values and negative $H(r)$ values (Table 2), indicating a strong, partially covalent intramolecular hydrogen bond. The remaining criteria established by Koch and Popelier [23] are also satisfied, namely $q(\text{H})$, $M_1(\text{H})$, $V(\text{H})$ and $E(\text{H})$ (Table 3), which were obtained by integration of the atomic basins on the hydrogen participating in the hydrogen bond (**2a** was used as reference because it does not experience hydrogen bond). The electronic charge [$q(\text{H})$] is decreased (more positive), as well as $M_1(\text{H})$,

$V(H)$ and $E(H)$ (the latter referred to the destabilization of H after hydrogen bonding) in **1a** and **1b** relative to **2a**. Conformer **1c** was found to be stabilized by a nonbonding F \cdots O interaction, which contributes for the formation of pseudo five-membered rings. This would be possible because of an $n_F \rightarrow \pi^*_{CC}$ interaction (Figure 3), which contributes to a resonance structure with positive fluorine capable of interacting attractively with oxygen; Table 1 shows that the $n_F \rightarrow \pi^*_{CC}$ interaction in **1c** is *ca.* 3 kcal mol $^{-1}$ stronger than in **1a** and **1b**, but not enough to make this conformer appreciably populated.

Table 2. QTAIM parameters useful to characterize the formation of bonds for **1a-9c**.

Conformers	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	ε	$R_{BCP}-R_{RCP}$	$V(r)$	$G(r)$	$H(r)$
1a _{OH\cdotsF}	0.0200	0.0675	0.0374	0.682	-0.0180	+0.0174	-0.0006
1b _{OH\cdotsF}	0.0218	0.0746	0.0273	0.700	-0.0197	+0.0192	-0.0005
1b _{H\cdotsH}	0.0112	0.0112	0.0424	0.260	-0.0080	+0.0093	+0.0013
1c _{O\cdotsF}	0.0105	0.0464	0.3783	0.337	-0.0094	+0.0105	+0.0011
6a _{H\cdotsH}	0.0172	0.0487	0.5529	0.454	-0.0108	+0.0115	+0.0007
7a _{H\cdotsH}	0.0157	0.0428	0.2596	0.709	-0.0092	+0.0099	+0.0007
8a _{H\cdotsH}	0.0124	0.0427	0.6476	0.427	-0.0076	+0.0092	+0.0016
8b _{B\cdotsN}	0.0815	0.1090	0.4231	0.512	-0.1404	+0.0838	-0.0566
9c _{B\cdotsP}	0.0663	-0.0071	0.1970	0.629	-0.0595	+0.0288	-0.0307

Table 3. Additional atomic properties obtained by QTAIM for hydrogen bonding atoms (in au).

Conformers	$q(H)$	$M_I(H)$	$V(H)$	$E(H)$
2a _{H(OH)}	+0.592	+0.168	+21.538	-0.3492
1a _{OH\cdotsF}	+0.623	+0.142	+16.655	-0.3356
1b _{OH\cdotsF}	+0.621	+0.140	+16.222	-0.3375

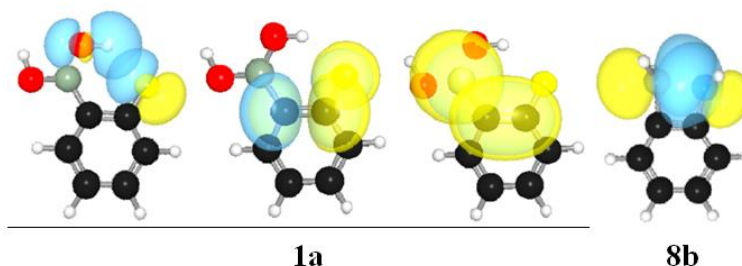


Figure 3. Important hyperconjugative interactions for **1a** (from the left to the right: $n_{\text{F}} \rightarrow \sigma_{\text{OH}}^*$, $n_{\text{F}} \rightarrow \pi_{\text{CC}}^*$ and $\pi_{\text{CC}} \rightarrow p_{\text{B}}$) and **8b** ($n_{\text{N}} \rightarrow p_{\text{B}}$), obtained by NBO analysis.

Overall, **1a** was calculated to be practically the only existing conformer, because of its high hyperconjugative stabilization compared to **1c** and lower steric repulsion compared to **1b**; also, it is greatly favored by an F \cdots HO intramolecular hydrogen bond. This information can be theoretically checked by comparing the geometries of **1** and **2** (where F \cdots HO intramolecular hydrogen bond is not possible): while **2b** is more stable than **2c** because it prevents the interaction between the oxygen lone pairs, **1b** is more stable than **1c** even exhibiting such a repulsive interaction, because **1b** allows F \cdots HO intramolecular hydrogen bond. The lack of intermolecular hydrogen bond and the presence of only one conformer in solution can be readily accessed by analyzing the infrared spectrum of 2-fluorophenylboronic acid (**1**) in 0.1 M CHCl₃ solution, where a symmetric, high frequency band (centered at 3635 cm⁻¹) associated with the OH stretching mode is observed (Figure 4). In the solid state, where 2-fluorophenylboronic acid is expected to be intermolecularly coordinated, the O-H stretching modes are observed at 3467 cm⁻¹ [24].

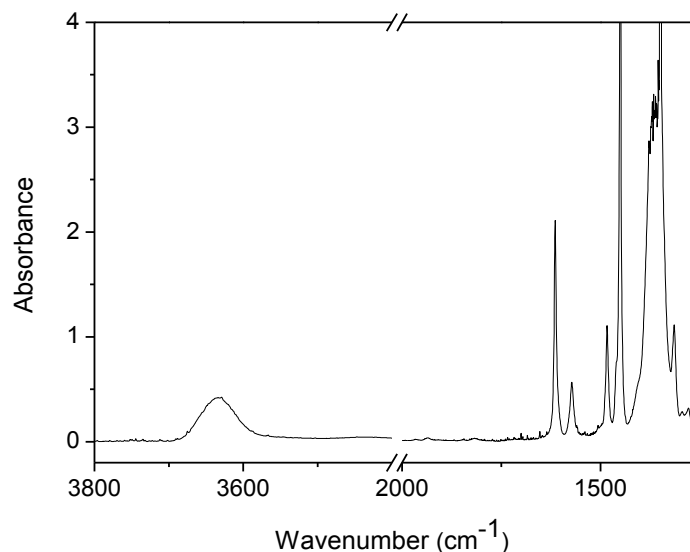


Figure 4. Infrared spectrum of 2-fluorophenylboronic acid in 0.1 M chloroform solution.

F \cdots HO intramolecular hydrogen bond can be probed using $^1J_{F,H(O)}$ coupling constants. Indeed, the H(O) signal for 2-fluorophenylboronic acid in C_6D_6 and CD_3CN solutions is a doublet with $^1J_{F,H(O)}$ of 6.0 and 3.0 Hz, respectively (Figure 5). These coupling constants are much lower than those calculated at the BHandH/EPR-III level (-18.9 and -21.9 Hz for **1a** and **1b**, respectively), because of the experimental acidity of these hydrogens, which can be proved by the smaller coupling constant value in CD_3CN (dissociation enhanced compared to C_6D_6). However, there is a high correlation between $^1J_{F,H(O)}$ and the $n_F \rightarrow \sigma_{OH}^*$ interaction in **1a** (Figure 6, $R^2 = 0.98$), indicating the possible coupling pathway. The through-hydrogen bond coupling can be assigned rather than a pathway based on superposition of electronic clouds (like in 2-fluorophenol [10]) by analyzing the % s character in the fluorine lone pairs (Table 4). Attractive interactions increase the % s character of lone pairs involved in the transmission mechanism of coupling constants; while LP(1) in **1a** and **1b** exhibits a decreased

% *s* character compared to **1c** (where hydrogen bond is not possible), the % *s* character in LP(2) is compensated in **1a** and **1b**, confirming an overall attractive interaction between F and H(O).

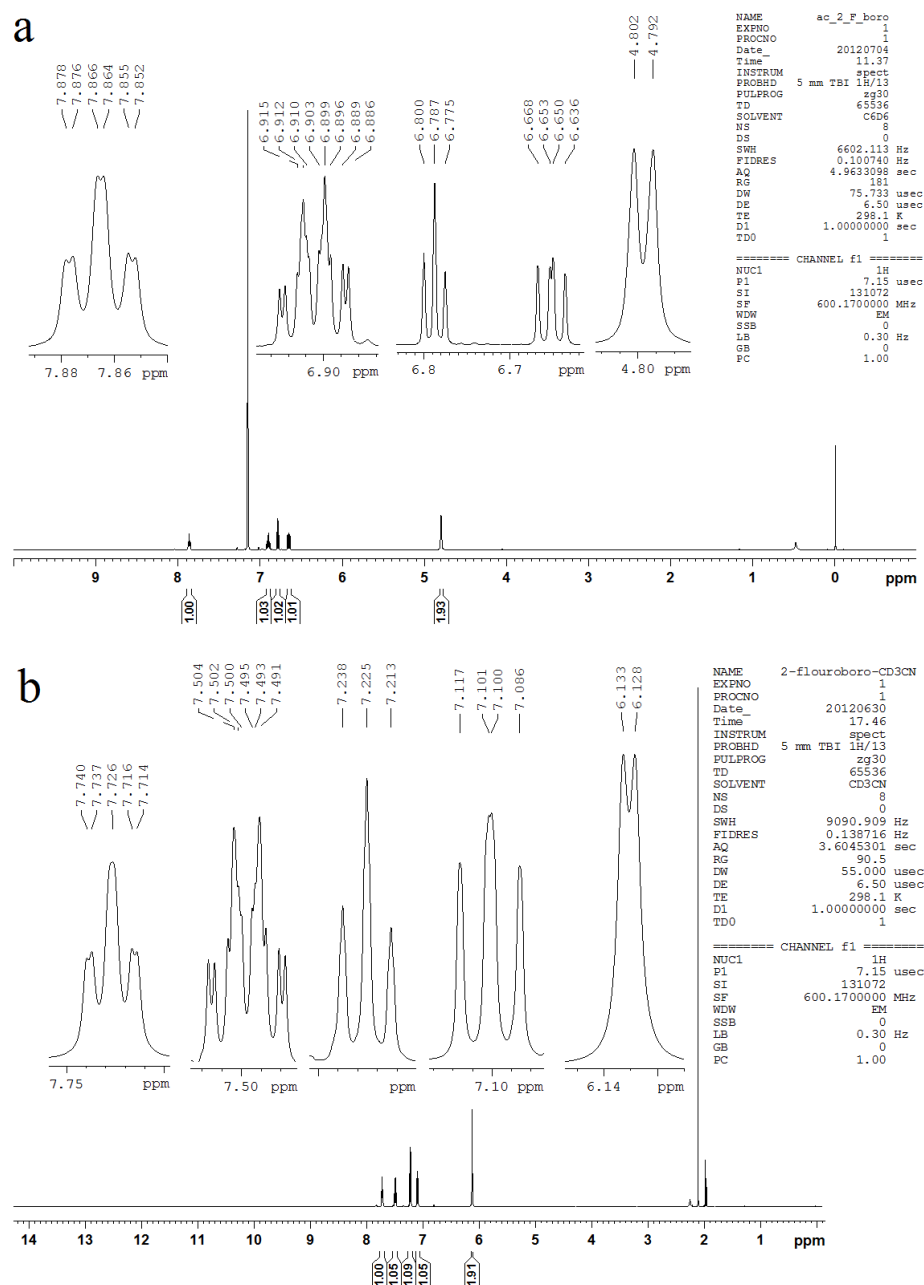


Figure 5. ^1H NMR spectrum for **1** in a) C_6D_6 solution (2 mg mL^{-1}) and b) CD_3CN solution (20 mg mL^{-1}).

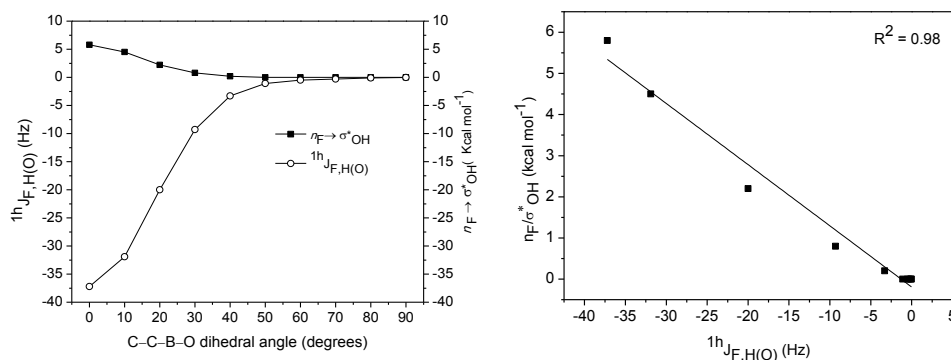


Figure 6. Angular dependence of ${}^1hJ_{F,H(O)}$ and $n_{F \rightarrow \sigma^*_{OH}}$ in **1a**, obtained at the BHandH/EPR-III (J) and B3LYP/aug-cc-pVDZ ($n_{F \rightarrow \sigma^*_{OH}}$) levels.

Table 4. % s character of fluorine lone pairs in the conformers of 2-fluorophenylboronic acids.

Conformer	LP _F (1)	LP _F (2)	LP _F (3)
1a	67.04%	2.77%	0.00%
1b	66.93%	2.85%	0.00%
1c	69.45%	0.01%	0.00%

The F \cdots HO intramolecular hydrogen bond has been found to be a dominating effect of the conformational isomerism in 2-fluorophenylboronic acid, and this can be related to a non-operative $n_{F \rightarrow p_B}$ interaction, that would be possible for an O-B-O moiety orthogonal to the phenyl ring. Also, an orthogonal O-B-O fragment relative to the ring would avoid the $\pi_{CC \rightarrow p_B}$ interaction, which is highly stabilizing. The lack of any F/B interaction can be confirmed by the absence of $J_{B,F}$ coupling constant for the somewhat broad signal in the ${}^{11}\text{B}$ NMR spectrum (Supporting Information). In this way, it is not possible to mimic the $n_{F \rightarrow \sigma^*_{OH}}$ interaction in 2-fluorophenol using the $n_{F \rightarrow p_B}$ interaction in **1** to check for the existence of intramolecular hydrogen bond in 2-fluorophenol. Thus, 2-substituted phenylboranes were used to evaluate the importance of the $n_X \rightarrow p_B$ interaction for the rotational isomerism, since R = H experiences a much

lower steric hindrance compared to OH and it does not participate in hydrogen bond.

Some F (**3**), Cl (**4**), Br (**5**), OH (**6**), SH (**7**), NH₂ (**8**) and PH₂ (**9**) derivatives of phenylboranes were theoretically analyzed (Figure 6). Compounds **3-5** do not show any bond path between non-bonded atoms and, therefore, their conformation (H-B-H moiety coplanar to the aromatic ring) is governed by the strong $\pi_{CC} \rightarrow p_B$ interaction (Table 5). Likewise **1**, an hypothetical $n_X \rightarrow p_B$ interaction for the halogen derivatives **3-5** is not sufficiently strong to stabilize the conformation with the H-B-H moiety orthogonal to the benzene ring, confirming the weak ability of halogens to participate in hydrogen bonds forming four and five-membered rings. However, **6a**, **7a** and **8a**, the most stable conformers for the respective compounds, exhibit dihydrogen bonds, with electronic densities $\rho(r)$ superior to that found for **1b**. Moreover, $n_X \rightarrow \pi^*_{CC}$ interactions are also highly stabilizing. Surprisingly, good electron donors, like the nitrogen-containing phenylborane, exhibit a conformation with the heteroatom lone pair directed toward the empty orbital of boron; this is the case for **7c**, **8b** and **9c**. Despite not appreciably populated (high energy in Table 5), because of the loss in hyperconjugative energy due to the lack of $\pi_{CC} \rightarrow p_B$ interaction, these geometries are at least located as local minima for **7-9**. The important hyperconjugation $n_X \rightarrow p_B$ (especially for the NH₂ derivative) obtained by NBO analysis (Table 5) indicates that N, S and P are considerably better electron donors than halogens in these cases. This interaction is explicitly expressed for **8b** and **9c** by means of X...B bond paths in QTAIM (Figure 7). Indeed, the B-C-C(N) bond angle in **8c** and **9c** is significantly curved to allow the formation of a four-membered ring, reflecting the effectiveness of the X/B interaction.

Table 5. Conformational energies (in kcal mol⁻¹) and hyperconjugative interactions (in kcal mol⁻¹).

Parameter	3	4	5	6a	6b	7a	7b	7c	8a	8b	9a	9b	9c
E _{rel}	-	-	-	0	3.1	0	0	5.1	0	9.1	0	1.5	5.7
$n_V \rightarrow \pi^*_C$	-	-	-	32.7	30.0	19.1	18.0	-	39.2	-	3.0	-	-
$\pi_{CC} \rightarrow p_B$	-	-	-	31.1	25.1	25.1	23.8	-	31.2	-	27.7	26.9	-
$n_V \rightarrow p_B$	-	-	-	-	-	-	-	8.0	-	167.8	-	-	^a
Total	6718	4246	17380	6398	6313	3416	3418	523.	5867	752.	4581	4622	517.
hyperco	.1	.9	.5	.4	.0	.5	.0	2	.8	1	.0	.6	3

^a Does not appear because it is considered a covalent bond rather than a hyperconjugation, according to NBO.

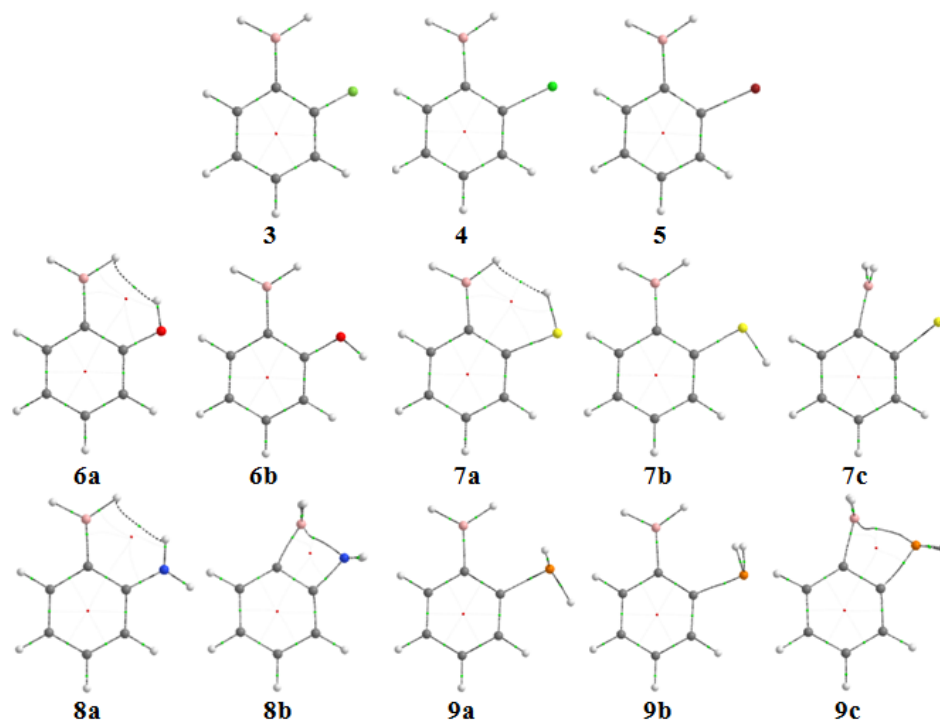


Figure 7. Molecular graphs indicating bond paths (BPs), bond critical points (BCPs; green dots), and ring critical points (RCPs; red dots) for the conformers of 2-substituted phenylboranes **3-9**.

Conclusions

A parallelism between the empty p orbital of boron in 2-fluorophenylboronic acid and the σ^*_{OH} orbital in 2-fluorophenol was evaluated to search for a hydrogen bond as the dominating interaction in the conformational equilibrium of these compounds or not. Indeed, in the case of 2-fluorophenol a hydrogen bond does not exist according to this approach, because the replacement of σ^*_{OH} by a better electron acceptor (empty p orbital) to give the titled compounds continues not to show any $n_{\text{F}} \rightarrow p_{\text{B}}$ interaction, which is similar to the quantum version for the hydrogen bond $n_{\text{F}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$. Despite the interference of a strong $\pi_{\text{CC}} \rightarrow p_{\text{B}}$ interaction, it was shown that the $n_{\text{F}} \rightarrow p_{\text{B}}$ interaction is not sufficiently strong to access an orthogonal orientation for the R-B-R (R = H and OH) moiety in the fluorine derivatives. This is corroborated by the absence of $J_{\text{B,F}}$ coupling constant. Better electron donors than fluorine (N, P and S) perform such an interaction. An intramolecular hydrogen bond $\text{F} \cdots \text{HO}$ appears in 2-fluorophenylboronic acid and it contributes for the conformational stability, since a six-membered ring is formed from this interaction, which is more efficient than an interaction giving a four- or five-membered ring.

Experimental and Computational Details

2-Fluorophenylboronic acid was purchased from Sigma-Aldrich and used without further treatment. ^1H and ^{11}B NMR spectra were obtained from a Bruker Avance III 600 spectrometer operating at 600.2 MHz for ^1H and 192.6 MHz for ^{11}B , using ca. 2 mg mL^{-1} in benzene- d_6 and 20 mg mL^{-1} in CD_3CN solutions. The infrared spectrum was acquired in a BOMEM MB100 spectrometer from 0.1 M CDCl_3 solution, using a liquid cell with NaCl windows and 0.5 mm spacer, collecting 32 scans at 1 cm^{-1} of resolution.

For the theoretical calculations, a Monte Carlo conformational search at the HF/6-31G(d,p) level for compounds **1a–2c** were performed using the Spartan

program [25]. For derivatives **3–9c**, the energy minima were identified by scanning the BCCX and HBCC(X) dihedral angles at the HF/6-31g++(d,p) level. Each minimum was subsequently optimized at the MP2/aug-cc-pVDZ (**1a–2c**) and B3LYP/aug-cc-pVDZ levels, followed by inspection of the harmonic frequencies, using the Gaussian 09 program [26]. For **1a–2c**, the calculations were carried out both for the gas phase and implicit CH₃CN solvent, using the polarizable continuum model by Tomasi and co-workers (in its integral equation formalism [27]) and using a cavity built up using the UFF (radii with spheres around each solute atom) at the same level of theory. Natural bond orbital (NBO) analysis [28] was carried out at the B3LYP/aug-cc-pVDZ level over the optimized geometries, as well as QTAIM calculations using the AIMAll program [29]. Finally, spin–spin coupling constant calculations were performed at the BHandH/EPR-III level in order to check for possible intramolecular hydrogen bonds via ${}^1hJ_{F,H(O)}$ and the $n_F \rightarrow p_B$ interaction via ${}^{1TS}J_{F,B}$ in 2-fluorophenylboronic acid.

Acknowledgements

Authors thank FAPEMIG and FAPESP for the financial support of this research. CAPES and FAPESP are also gratefully acknowledged for the studentships (to J.M.S. and R.A.C.), as is CNPq for the fellowships (to R.R. and M.P.F.).

Supporting Information

^1H and ^{11}B NMR spectra for 2-fluorophenylboronic acid. Potential energy surfaces for **3-9**.

References

2. Yang, W.; Gao, X.; Wang, B. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 346–368.
3. Chen, X.; Liang, G.; Whitmire, D.; Bowen, J. P. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 378–386.
4. Schinazi, R. F.; Laster, B. H.; Fairchild, R. G.; Prusoff, W. H. *Antimicrob. Agents* **1985** *24*, 260–265.
5. Schinazi, R. F.; Prusoff, W. H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 841–847.
6. Lauer, M.; Wulff, G. *J. Organometal. Chem.* **1983**, *256*, 1–9.
7. Wulff, G. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 2093–2102.
8. Bhat, K. L.; Howard, N. J.; Rostami, H.; Lai, J. H.; Bock, C. W. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2005**, *723*, 147–157.
9. Niedenzu, K. *J. Organometal. Chem.* **1975**, *119*, 57–130.
10. Alkorta, I.; Elguero, J.; Denisov, G. S. *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 599–624.
11. Cormanich, R. A.; Moreira, M. A.; Freitas, M. P.; Ramalho, T. C.; Anconi, C. P. A.; Rittner, R.; Contreras, R. H.; Tormena, C. F. *Magn. Reson. Chem.* **2011**, *49*, 763–767.
12. Moreira, M. A.; Cormanich, R. A.; de Rezende, F. M. P.; Silla, J. M.; Tormena, C. F.; Rittner, R.; Ramalho, T. C.; Freitas, M. P. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1009*, 11–15.
13. Silvi, B.; Kryachko, E. S.; Tishchenko, O.; Fuster, F.; Nguyen, M. T. *Mol. Phys.* **2002**, *100*, 1659–1675.
14. Dunitz, J. D.; Taylor, R. *Chem.–Eur. J.* **1997**, *3*, 89–98.

15. Takemura, H.; Ueda, R.; Iwanaga, T. *J. Fluor. Chem.* **2009**, *130*, 684-688.
16. Fonseca, T. A. O.; Freitas, M. P.; Cormanich, R. A.; Ramalho, T. C.; Tormena, C. F.; Rittner, R. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2012**, *8*, 112–117.
17. de Rezende, F. M. P.; Moreira, M. A.; Cormanich, R. A.; Freitas, M. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1227-1232.
18. Silla, J. M.; Cormanich, R. A.; Rittner, R., Freitas, M. P. *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 1659-1664.
19. Cormanich, R. A.; Freitas, M. P.; Tormena, C. F.; Rittner, R. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 4169–4174.
20. Weinhold, F.; Landis, C. R. *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*; Wiley: Hoboken, New Jersey, 2012.
21. Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; Oxford: Clarendon, 1990.
22. Bader, R. F. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 893–928.
23. Bader, R. F. W. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7314–7323.
24. Koch, U.; Popelier, P. L. A. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 9747–9754.
25. Erdogdu, Y.; Güllüoğlu, M. T.; Kurt, M. *J. Raman Spectrosc.* **2009**, *40*, 1615-1623.
26. Spartan Pro version 1.0.5, Wavefunction, Inc., Irvine, 2000.
27. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari,

- K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09, Revision A.02; Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2009.
28. Cancès, E.; Mennucci, B. *J. Math. Chem.* **1998**, *23*, 309–326.
29. Glendening, E. D.; Badenhoop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Weinhold, F. *NBO 5.0*; Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin: Madison, 2001.
30. Keith, T. A. *AIMAll (Version 13.02.26)*; TK Gristmill Software: Overland Park, KS, 2013; aim.tkgristmill.com.

Supporting Information

Conformational analysis and intramolecular interactions in monosubstituted phenylboranes and phenylboronic acids

Josué M. Silla,¹ Rodrigo A. Cormanich,² Roberto Rittner,² Matheus P. Freitas^{1*}

¹Department of Chemistry, Federal University of Lavras, P.O. Box 3037, 37200-000, Lavras, MG, Brazil and ²Chemistry Institute, State University of Campinas, P.O. Box 6154, 13083-970, Campinas, SP, Brazil

Figure S1. ¹H NMR spectrum for **1** in C₆D₆ solution (2 mg mL⁻¹).

Figure S2. ¹H NMR spectrum for **1** in CD₃CN solution (20 mg mL⁻¹).

Figure S3. ¹¹B NMR spectrum for **1** in C₆D₆ solution (2 mg mL⁻¹).

Figure S4. Potential energy surface for 2-fluorophenylborane.

Figure S5. Potential energy surface for 2-chlorophenylborane.

Figure S6. Potential energy surface for 2-bromophenylborane.

Figure S7. Potential energy surface for 2-hydroxyphenylborane.

Figure S8. Potential energy surface for 2-sulfanylphenylborane.

Figure S9. Potential energy surface for 2-aminophenylborane.

Figure S10. Potential energy surface for 2-phosphanylphenylborane.

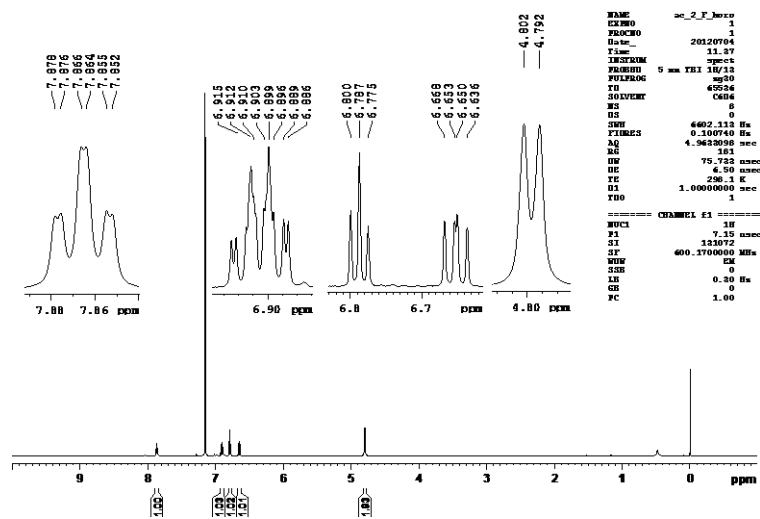


Figure S1. ^1H NMR spectrum for **1** in C_6D_6 solution (2 mg mL^{-1}).

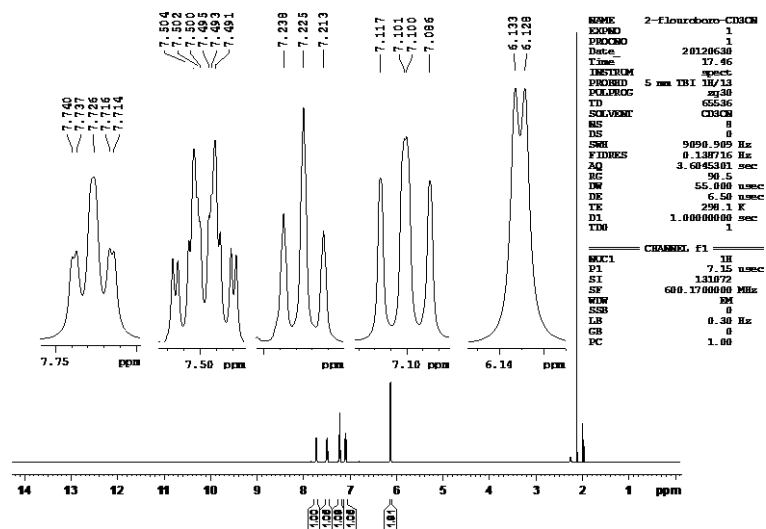


Figure S2. ^1H NMR spectrum for **1** in CD_3CN solution (20 mg mL^{-1}).

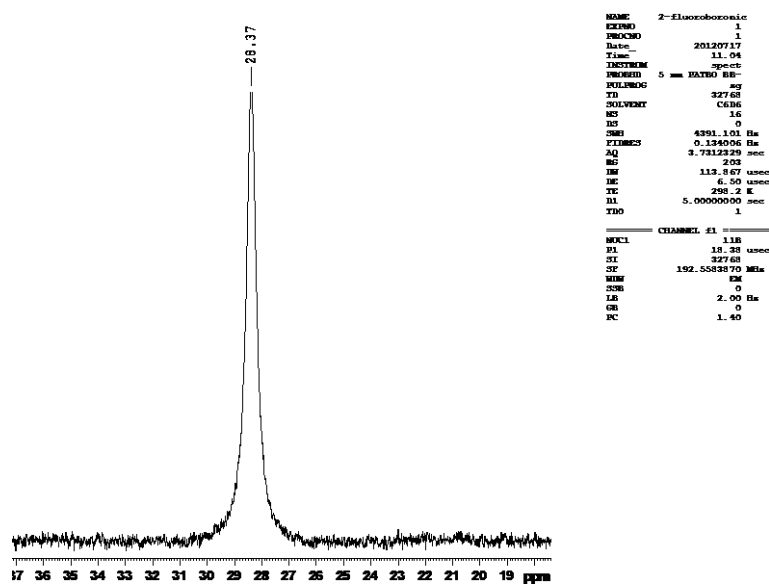


Figure S3. ^{11}B NMR spectrum for **1** in C_6D_6 solution (2 mg mL^{-1}).

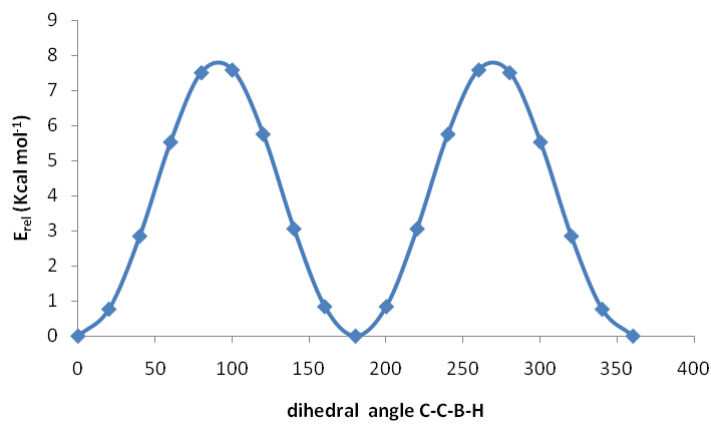


Figure S4. Potential energy surface for 2-fluorophenylborane (**3**).

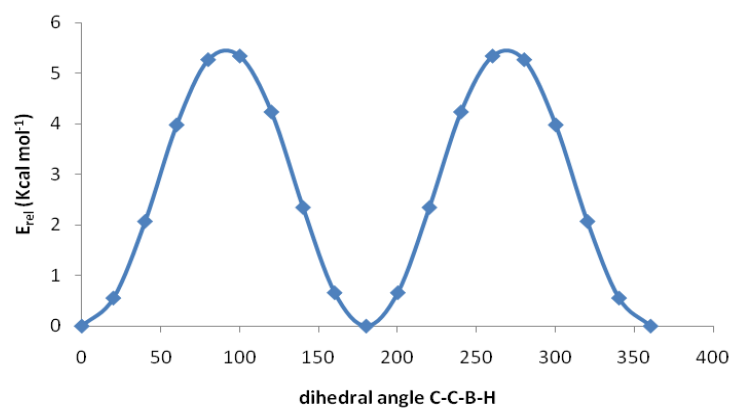


Figure S5. Potential energy surface for 2-chlorophenylborane (4).

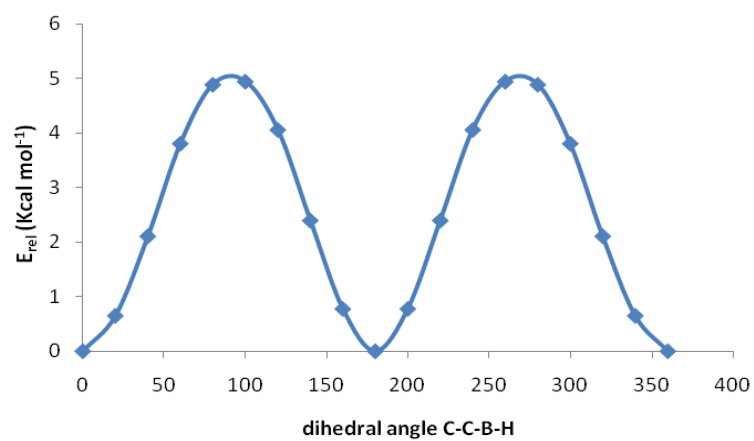


Figure S6. Potential energy surface for 2-bromophenylborane (5).

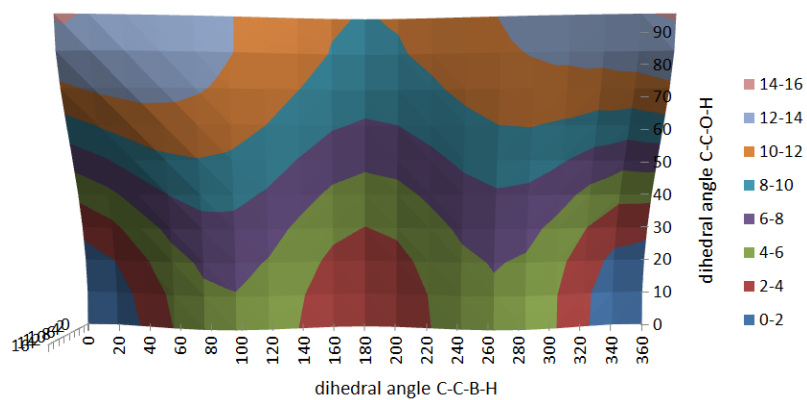


Figure S7. Potential energy surface for 2-hydroxyphenylborane (6).

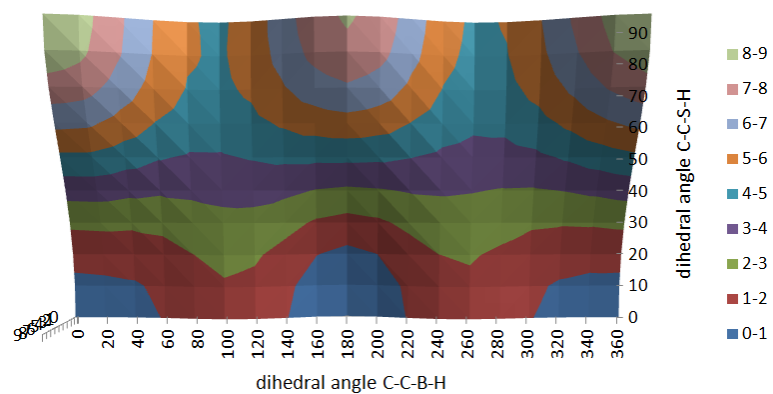


Figure S8. Potential energy surface for 2-sulfanylphenylborane (7).

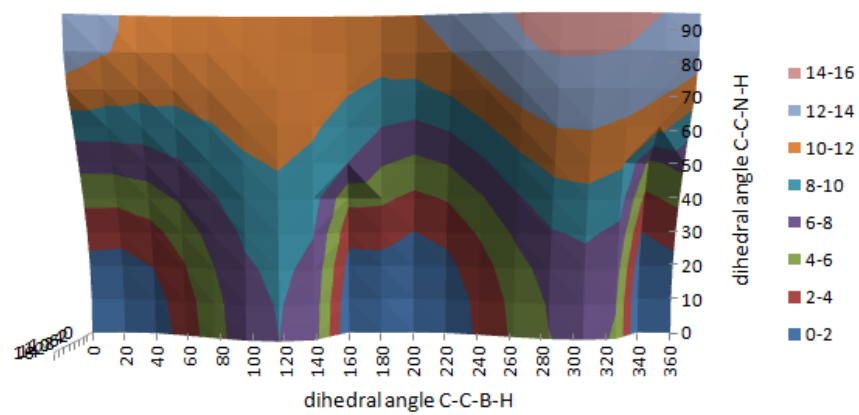


Figure S9. Potential energy surface for 2-aminophenylborane (**8**).

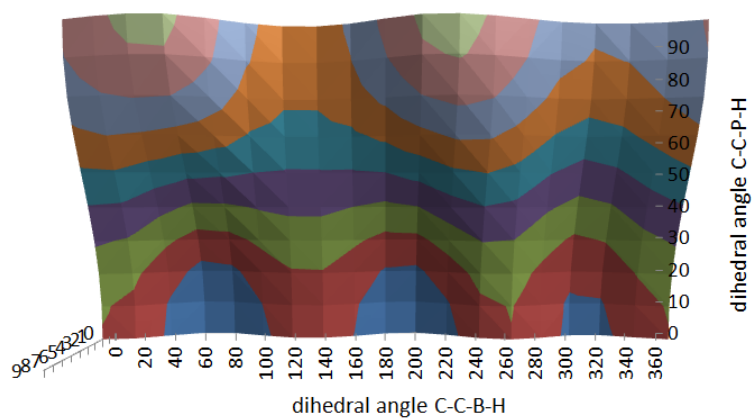


Figure S10. Potential energy surface for 2-phosphanylphenylborane (**9**).

ARTIGO 3**Conformational analysis of 6-fluorosalicylic acid**

Josué M. Silla,^a Claudimar J. Duarte,^b Roberto Rittner^b and Matheus P. Freitas^{*a}

Salicylic acid is the precursor of an important analgesic drug, and the fluorination may modify its properties, like pKa in solution, viscosity, polarity and molecular conformation. Intramolecular hydrogen bond is an interaction that modifies the conformational equilibrium of molecules and, therefore, it can modify their macroscopic properties, like bioactivity. Competition between F and N as proton acceptors for the acidic COOH hydrogen in 6-fluoroanthranilic acid could not be experimentally probed earlier because, among other factors, of its tendency to form a zwitterionic species due to the higher basicity of the nitrogen. In 6-fluorosalicylic acid (**1**), the fluorine atom competes with oxygen for the COOH proton, thus affecting the conformational equilibrium when compared to the salicylic acid itself. Indeed, **1** shows two major conformers in the gas phase and solution, while the isomer 4-fluorosalicylic acid is expected to experience only one among three possible conformers. Theoretical calculations indicate that the second most stable conformer in **1** exhibits intramolecular F...H(OOC) hydrogen bond, which is corroborated by the small, but detected correlation between ¹⁹F and ¹H(OOC) in the HETCOR NMR spectrum in benzene *d*₆ solution.

(artigo submetido para o *RSC Advances*)

Resumo

O ácido salicílico é o precursor de um importante fármaco analgésico e a fluoração pode modificar as suas propriedades, como pKa na solução, a viscosidade, a polaridade e a conformação molecular. Ligação de hidrogênio intramolecular é uma interação que modifica o equilíbrio conformacional das moléculas e, por conseguinte, pode modificar as suas propriedades macroscópicas, como a bioatividade. A competição entre F e N, como aceptores de prótons para o hidrogênio ácido de COOH em ácido 6-fluoroantranílico, não pôde ser experimentalmente sondada anteriormente, devido, entre outros fatores, à sua tendência para formar uma espécie zwitteriônica, em função da maior basicidade do nitrogênio. Em ácido 6-fluorsalicílico (**1**), o átomo de flúor compete com o oxigênio pelo proton de COOH, afetando, assim, o equilíbrio conformacional, quando comparado com o próprio ácido salicílico. Com efeito, **1** apresenta dois confôrmeros principais na fase gasosa e em solução, enquanto o isômero ácido 4-fluorsalicílico deverá experimentar apenas uma entre três conformações possíveis. Cálculos teóricos indicam que a segunda conformação mais estável em **1** exhibe ligação de hidrogênio intramolecular F \cdots H(OOC), o que é corroborado pela pequena, mas detectada correlação entre ^{19}F e $^1\text{H}(\text{OOC})$ no espectro de RMN HETCOR em solução de benzeno- d_6 .

Introduction

Despite the well known fact that organic fluorine hardly ever participates in hydrogen bond (H-bond)¹ and that some 2-fluorophenols,² fluorohydrins³ and other similar systems⁴ do not experience the F \cdots HO interaction, a variety of examples indicates that fluorine can act as proton acceptors when the H-bond leads to the formation of six-membered or larger rings, or when the proton donor is highly acidic, like oxonium and ammonium salts.⁵⁻⁹ Recently, 2-amino-6-fluorobenzoic acid (6-fluoroanthranilic acid) was calculated to exhibit F \cdots H(OOC) H-bond, but the relative strength of this interaction could not be compared appropriately with an N \cdots H(OOC) interaction because the nitrogen lone pair is not directed toward the COOH proton, the NH₂ group is not coplanar to the phenyl ring, which would favour the resonance. Moreover, experimentally, the conformer population which possibly form F \cdots H(OOC) H-bond, in 6-fluoroanthranilic acid, was too low to make detectable a possible ^{1h}J_{F,H(OOC)} coupling constant. Also, this compound occurs as a zwitterionic form, making it not soluble in nonpolar and low polar solution.

Alternatively, 6-fluoro-2-hydroxybenzoic acid (6-fluorosalicylic acid, **1**) gives a better prospect to search for the relative ability of fluorine in competing for the COOH proton through H-bond. In this case, the hydroxyl group is not basic enough to form a zwitterionic salt like in 6-fluoroanthranilic acid, while the oxygen is widely known as proton acceptor *via* H-bond in many biochemical processes. Introduction of fluorine in a given compound containing proton donors can originate H-bond and then changes the conformational equilibrium of the resulting molecule. Consequently, structural changes can modify biological and material properties.¹⁰⁻²⁰

Thus, this work reports the influence of the introduction of a fluorine atom in the salicylic acid on its conformational isomerism and intramolecular interactions. Although theoretical calculations, including NBO (natural bond

orbital) and QTAIM (quantum theory of atoms in molecules) analyses, can give insight about the role of hyperconjugative, electrostatic and steric effects on the conformational energies, the lack or presence of F,H(OOC) coupling constant in **1** can indicate the absence or not of intramolecular H-bond.

Experimental and computational details

6-Fluorosalicylic acid (**1**) was purchased from Sigma-Aldrich and used without further purification. The ^1H and ^{19}F NMR spectra were acquired in a Bruker Avance III 500 spectrometer operating at 499.87 MHz for ^1H and 470.30 MHz for ^{19}F , using *ca.* 20 mg mL $^{-1}$ in C $_6$ D $_6$, CDCl $_3$ and CD $_3$ CN solutions.

The energy minima for **1** were determined using the conformational search approach (through Monte Carlo distribution) available in the Spartan program,²¹ at the HF/6-31g(d,p) level.²² These conformers were optimized at the B3LYP/aug-cc-pVDZ level²³ in the gas phase and using implicit solvent (CH $_3$ CN) according to the polarizable continuum model (PCM) by Tomasi and coworkers.²⁴ Frequency calculations were carried out to guarantee that imaginary frequencies were absent. Natural bond orbital (NBO)²⁵ analyses were also performed at the same level of theory, including deletion of all antibonding and Rydberg-type orbitals. Spin-spin coupling constants were calculated at the BHandH/EPR-III level.²⁶ All these calculations were carried out using the Gaussian 09 program.²⁷ Quantum theory of atoms in molecules (QTAIM) calculations were performed to search for possible hydrogen bonds and their stabilities using the AIMAll program.²⁸

Results and discussion

Three stable conformers were computationally found for **1** both in the gas phase and implicit acetonitrile solution (Figure 1), but two of them (**1a** and **1b**) are expected to exist appreciably, while the highest energy minimum (**1c**) must not

be populated (Table 1). Interestingly, **1c** does not exhibit lone pairs of the carboxyl oxygens directed toward each other, while **1b** does; and such interaction leads to strong repulsion responsible for the low stability of similar conformers in aminofluorobenzoic acids,⁹ but also in 4-fluorosalicylic acid (**2**), 2- and 4-fluorobenzoic acids (**3** and **4**, respectively) and salicylic acid (**5**) itself (Figure 1). Consequently, attractive forces in **1b** compete with O/O repulsion to make it significantly populated in the equilibrium. In fact, the isomers **1b** and **2c** differs from each other only by the fluorine position in the phenyl ring, but **2c** is *ca.* 5.5 kcal mol⁻¹ less stable than the global minimum **2a** in the gas phase, while **1b** is only 0.6 kcal mol⁻¹ less stable than **1a**. Certainly, the F··H(OOC) H-bond plays a determinant role for this behaviour. It is worth mentioning that **1a** is favoured because it experiences a C=O··HO H-bond (stronger than HO··HO H-bond in **1c**) and, additionally, oxygen lone pairs repulsion is avoided in this conformation. This repulsive interaction in **1b** is slightly higher than the stabilising effect of the F··H(OOC) H-bond.

In the polar acetonitrile solution (implicit PCM model), intramolecular dipolar interactions (either attractive forces, like H-bond, or electrostatic repulsion) are expected to disappear or, at least, to be minimized. Accordingly, ΔG between **1a** (most stable) and **1b** in implicit CH₃CN decreases slightly to 0.2 kcal mol⁻¹ and, therefore, **1b** continues to be significantly populated even in polar solution.

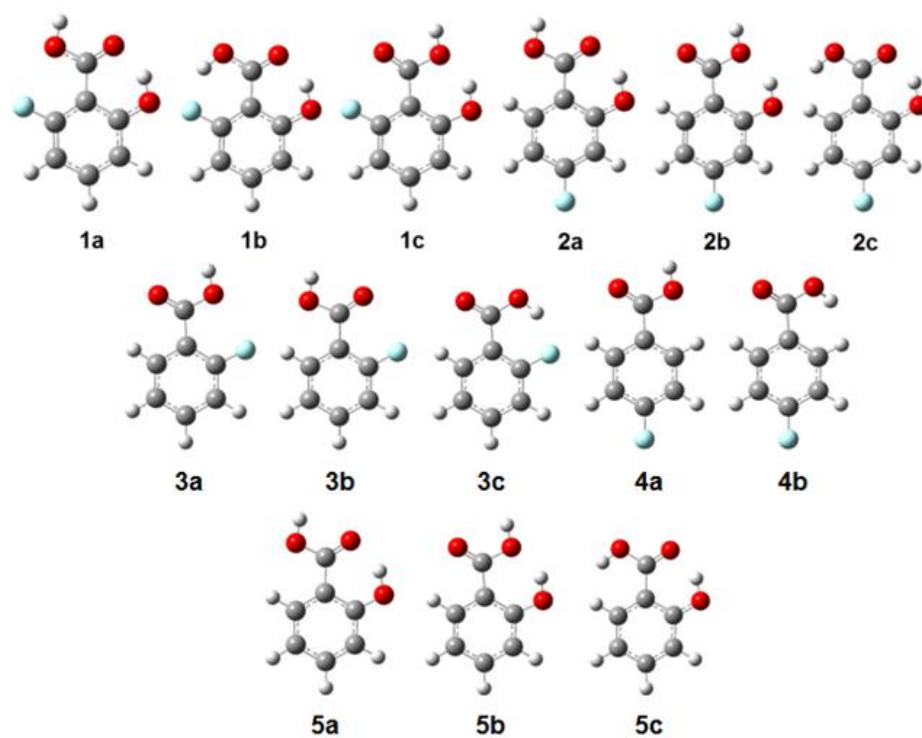


Fig 1. Stable conformers for compounds 1-5.

Table 1. Computational parameters obtained for the studied compounds **1-5** in the gas phase. The standard thermodynamic parameters and contributing interactions are given in kcal mol⁻¹ at 298 K, and the percent of conformer populations is given in parenthesis.

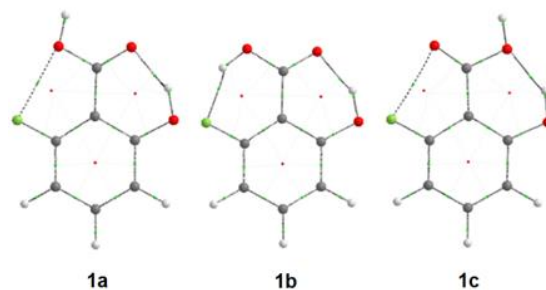
Cpd	ΔG_{rel} (%)	ΔH_{rel}	$T\Delta S_{\text{rel}}$	$n_{\text{O/F} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}}$	$E_{\text{hyper.}}$	ΔE_{Lewis}	ΔE_{hyper}
1a	0.0 (73)	0.0	0.0	20.5	1017.3	32.5	37.8
1b	0.6 (27)	0.3	-0.3	23.5/9.7	1033.1	48.7	53.7
1c	4.5 (0)	5.1	0.6	14.1	979.5	0.0	0.0
2a	0.0 (100)	0.0	0.0	17.5	1010.3	25.5	29.7
2b	3.8 (0)	4.1	0.3	11.5	980.6	0.0	0.0
2c	5.5 (0)	5.8	0.3	22.0	1024.3	45.6	43.7
3a	0.0 (74)	0.0	0.0	-	841.9	3.7	4.4
3b	0.7 (23)	0.8	0.1	-	837.5	0.0	0.0
3c	1.8 (4)	1.4	-0.4	8.3	846.8	9.8	9.2
4a	0.0 (100)	0.0	0.0	-	842.5	0.0	1.6
4b	6.0 (0)	6.6	0.6	-	840.9	5.2	0.0
5a	0.0 (100)	0.0	0.0	16.7	879.7	24.1	28.2
5b	3.7 (0)	4.0	0.3	11.2	851.6	0.0	0.0
5c	5.1 (0)	5.4	0.3	20.8	892.4	42.4	40.8

The nature of the interactions governing the conformations of **1** can be probed using NBO analysis.²⁹ According to this theory, the full energy of a given system can be decomposed into Lewis (electrostatic plus steric effects) and non-Lewis (hyperconjugation) contributions (Table 1). The most stable conformer **1a** is strongly favoured by hyperconjugation, while **1b** is also predominantly stabilised by non-Lewis-type interactions, but it is the most destabilised form due to steric and electrostatic considerations (possibly due to a strong contribution from O/O repulsion). Overall, hyperconjugation overrides Lewis-type interactions in **1a** more than in **1b**. Conformer **1c** was found to experience the weakest repulsive interactions; however, it is poorly stabilised by hyperconjugation in comparison to **1a** and **1b**. Major contributors for the hyperconjugation stabilisation are the interactions describing H-bond, namely

$n_{\text{O(=C)}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$ for **1a** and **1b**, $n_{\text{F}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$ for **1b**, and $n_{\text{O(H)}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$ for **1c**. Table 1 shows that $n_{\text{O(=C)}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$ interactions are highly stabilising, followed by $n_{\text{O(H)}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$ and $n_{\text{F}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$. Consequently, fluorine can act as electron donor in H-bond interactions, but oxygen, especially carbonyl ones, are more effective. Similar trend is observed in implicit acetonitrile solution.

The QTAIM theory has shown to be useful in describing H-bond very accurately, using electronic density [ρ , that should fall within 0.002 atomic units (au) and 0.04 au] and its Laplacian ($\nabla^2\rho$, that should fall within 0.024 au and 0.139 au) to characterize bond paths between H-bonded atoms.³⁰ Other parameters are also used to give insight about the bond stability, *i.e.* the H atom involved in the H-bond should have a loss of electronic charge [$q(\text{H})$], an increased atomic energy [$E(\text{H})$], a decreased atomic first dipole moment [$M_I(\text{H})$] and a decreased atomic volume [$V(\text{H})$] in comparison to that of an H atom not involved in hydrogen bond.³⁰ The H-bond involving H(OOC) and F in **1b** determined by NBO was also characterized by QTAIM (Table 2), using **1a** as reference conformer, which does not exhibit H-bond with the carboxyl hydrogen. In addition, weaker nonbonding O \cdots F interactions were also determined for **1a** and **1c**.

Table 2. QTAIM parameters (in a.u.) used to characterize hydrogen bond involving H(OOC) and F in **1b** relative to **1a**. The structure for **1c** is also depicted.



Parameter	1a (ref.)	1b
$\rho(r)$	-	0.0323
$\nabla^2\rho(r)$	-	0.1212
ε	-	0.0077
$q(\text{H})$	+0.611	+0.636
$M_i(\text{H})$	0.161	0.125
$V(\text{H})$	21.207	13.812
$E(\text{H})$	-0.3375	-0.3313

In order to find out experimental evidence for the F \cdots H(OOC) H-bond in **1**, NMR coupling constants were searched in solution, since the calculated value for $^1\text{h}J_{\text{F,H(OOC)}}$ in the gas phase for **1** is *ca.* -41 Hz. In solution and equilibrium conditions, the value for this through-space coupling is expected to be strongly reduced, because of proton acidity/exchange and rapid molecular motion.³¹ In addition, intramolecular H-bond is expected to be broken by polar solvent with high electron donor ability.³² Thus, the H(OOC) signal in polar CD₃CN solution does not appear (see ESI), but it is a sharp singlet in CDCl₃ (indicating no coupling with ¹⁹F) and a broad signal at 11.38 ppm in C₆D₆ solution (which should best match the conformational behaviour in the gas phase). A better inspection of the ¹H \times ¹⁹F HETCOR spectrum in C₆D₆ solution reveals a weak, but detected correlation between ¹H(OOC) and ¹⁹F, suggesting the appearance of F \cdots H(OOC) H-bond (Figure 2). Despite through-space couplings are not always

due to H-bond, like the coupling mechanism based on superposition of electronic clouds in 2-fluorophenol,² they are least frequent in van der Waals complexes without any covalent interaction and very difficult to detect in the same manner as the hydrogen-bound case.³³

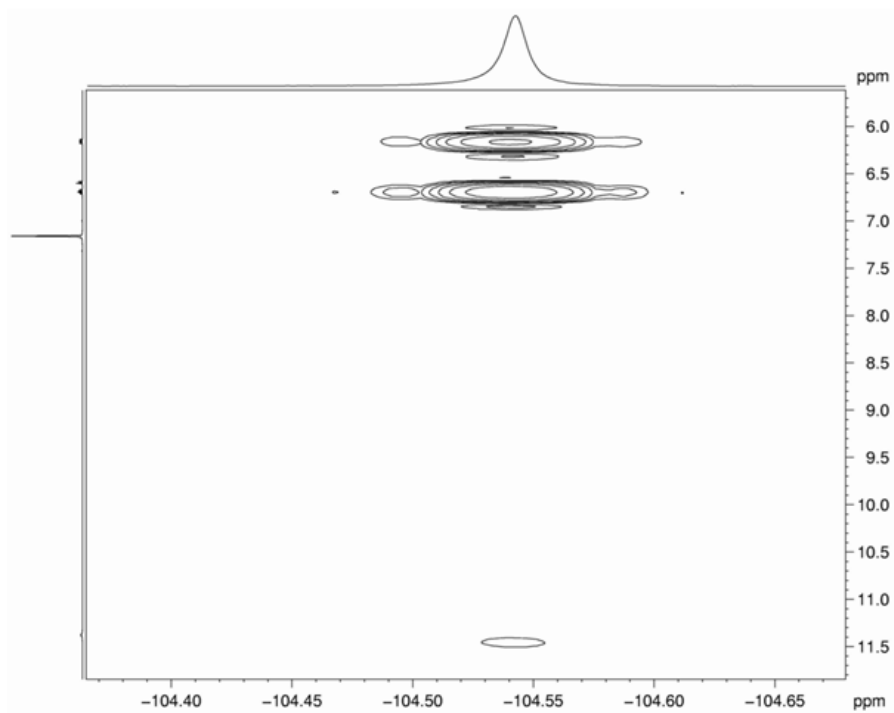


Fig 2. HETCOR $^1\text{H} \times ^{19}\text{F}$ spectrum for **1** in benzene- d_6 solution.

Conclusions

The intramolecular hydrogen bond $F\cdots H(OOC)$ was not found to be the strongest interaction operating in 6-fluorosalicylic acid, but it certainly affects the conformational equilibrium in solution (especially in low polar solution) and, therefore, it changes the orientation of the carboxyl group when compared to 4-fluorosalicylic acid and salicylic acid itself. This shows that introduction of fluorine in a drug-like compound can impact stereochemistry in addition to polarity, viscosity, pKa in solution and other properties. Since ligand-enzyme interaction is highly dependent on conformation and it rules the biological activity of molecules, intramolecular $F\cdots H(OOC)$ H-bond in similar systems cannot be neglected when developing new bioactives in pharmaceutical and agricultural chemistry.

Acknowledgements

Authors thank FAPEMIG, FAPESP and CNPq for the financial support of this research, as well as by the scholarships (to J.M.S. and C.J.D.) and fellowships (to R.R. and M.P.F.).

Notes and references

^a Department of Chemistry, Federal University of Lavras, Lavras, MG, 37200-000, Brazil. Fax: +55 35 38291271; Tel: +55 35 3829-1891; E-mail: matheus@dqi.ufla.br

^b Chemistry Institute, State University of Campinas, Campinas, 13083-970, Brazil.

† Electronic Supplementary Information (ESI) available: NMR spectra. See DOI: 10.1039/b000000x/

‡ Footnotes should appear here. These might include comments relevant to but not central to the matter under discussion, limited experimental and spectral data, and crystallographic data.

- 1 J. D. Dunitz and R. Taylor, *Chem.–Eur. J.*, 1997, **3**, 89–98.
- 2 R. A. Cormanich, M. A. Moreira, M. P. Freitas, T. C. Ramalho, C. P. A. Anconi, R. Rittner, R. H. Contreras and C. F. Tormena, *Magn. Reson. Chem.*, 2011, **49**, 763–767.
- 3 J. M. Bakke, L. H. Bjerkeseth, T. E. C. L. Ronnow and K. Steinsvoll, *J. Mol. Struct.*, 1994, **321**, 205–214.
- 4 R. A. Cormanich, M. P. Freitas, C. F. Tormena and R. Rittner, *RSC Adv.*, 2012, **2**, 4169–4174.
- 5 C. R. S. Briggs, M. J. Allen, D. O'Hagan, D. J. Tozer, A. M. Z. Slawin, A. E. Goeta and J. A. K. Howard, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 732–740.
- 6 F. M. P. de Rezende, M. A. Moreira, R. A. Cormanich and M. P. Freitas, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2012, **8**, 1227–1232
- 7 T. A. O. Fonseca, M. P. Freitas, R. A. Cormanich, T. C. Ramalho, C. F. Tormena and R. Rittner, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2012, **8**, 112–117.
- 8 J. M. Silla, R. A. Cormanich, R. Rittner and M. P. Freitas, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2013, **9**, 1127–1134.

- 9 J. M. Silla, R. A. Cormanich, R. Rittner and M. P. Freitas, *J. Phys. Chem. A*, 2013, **117**, 1659–1664.
- 10 S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow and V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 320–330
- 11 K. Müller, C. Faeh and F. Diederich, *Science*, 2007, **317**, 1881–1886.
- 12 D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 308–319.
- 13 I. Ojima, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley-Blackwell, Oxford, 2009.
- 14 A. Tressaud and G. Haufe, *Fluorine in Health*, Elsevier, Amsterdam, 2008.
- 15 A. M. Thayer, *Chem. Eng. News*, 2006, **84**, 15–24.
- 16 V. N. Boiko, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2010, **6**, 880–921
- 17 F. Leroux, P. Jeschke and M. Schlosser, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 827–856
- 18 P. Jeschke, *ChemBioChem*, 2004, **5**, 570–589.
- 19 P. Kirsch and M. Bremer, *ChemPhysChem*, 2010, **11**, 357–360;
- 20 P. Kirsch, W. Binder, A. Hahn, K. Jahrling, M. Lenges, L. Lietzau, D. Maillard, V. Meyer, E. Poetsch, A. Ruhl, G. Unger and R. Frohlich, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 3479–3487.
- 21 Spartan Pro version 1.0.5, Wavefunction, Inc., Irvine, 2000.
- 22 (a) C. C. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, 1951, **23**, 69–89. (b) R. Ditchfield, W. J. Hehre and J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 1971, **54**, 724–728.
- 23 (a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A*, 1988, **38**, 3098–3100. (b) C. Lee, W. Yang and R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, **37**, 785–789. (c) R. A. Kendall, T. H. Dunning Jr. and R. J. Harrison, *J. Chem. Phys.*, 1992, **96**, 6796–6806.
- 24 E. Cancès and B. Mennucci, *J. Math. Chem.*, 1998, **23**, 309–326.
- 25 E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales and F. Weinhold, *NBO 5.0*, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, 2001.

- 26 (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648–5652. (b) V. Barone, in *Recent Advances in Density Functional Methods, Part I*, D. P. Chong (Ed.), World Scientific Publ. Co., Singapore, 1996.
- 27 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski and D. J. Fox, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- 28 T. A. Keith, *AIMAll (Version 13.02.26)*, TK Gristmill Software, Overland Park, KS, 2013 (aim.tkgristmill.com).
- 29 F. Weinhold and C. R. Landis, *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*; Wiley, Hoboken, New Jersey, 2012.
- 30 U. Koch and P. L. A. Popelier, *J. Phys. Chem.*, 1995, **99**, 9747–9754.
- 31 R. J. Abraham, J. Fisher and P. Loftus, *Introduction to NMR Spectroscopy*, Wiley, Chichester, 1997.
- 32 H. Takemura, R. Ueda and T. Iwanaga, *J. Fluor. Chem.*, 2009, **130**, 684–688.
- 33 M. Dračinsky, P. Jansa and P. Bouř, *Chem.-Eur. J.*, 2012, **18**, 981–986.

Electronic Supplementary Information

Conformational analysis of 6-fluorosalicicylic acid

Josué M. Silla,^a Claudimar J. Duarte,^b Roberto Rittner,^b Matheus P. Freitas^{*a}

^a *Department of Chemistry, Federal University of Lavras, P.O. Box 3037, 37200-000, Lavras, MG, Brazil*

^b *Chemistry Institute, State University of Campinas, P.O. Box 6154, 13083-970, Campinas, SP, Brazil*

Page S1. ¹H NMR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in C₆D₆, at 499.87 MHz.

Page S2. ¹³C NMR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in C₆D₆, at 125.69 MHz.

Page S3. ¹H x ¹⁹F HETCOR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in C₆D₆, at 499.87 MHz for ¹H and 470.30 MHz for ¹⁹F.

Page S4. ¹H NMR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in CDCl₃, at 499.87 MHz.

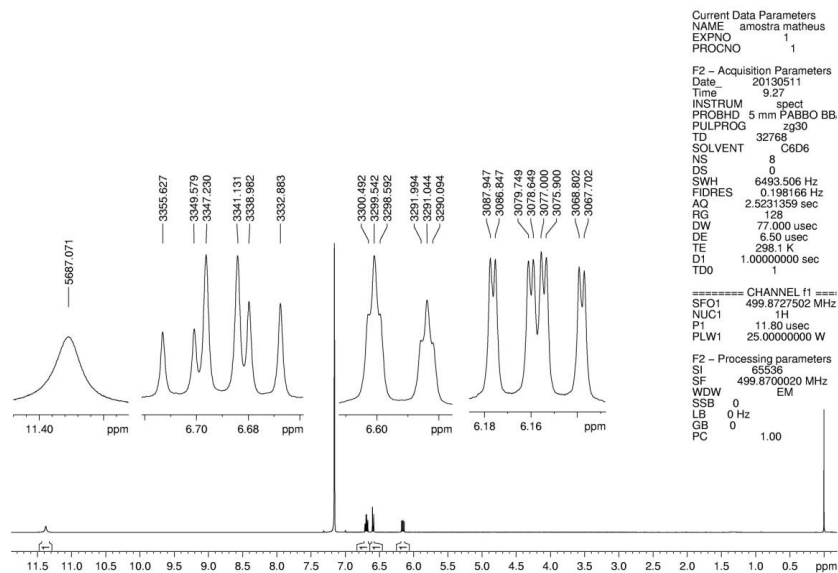
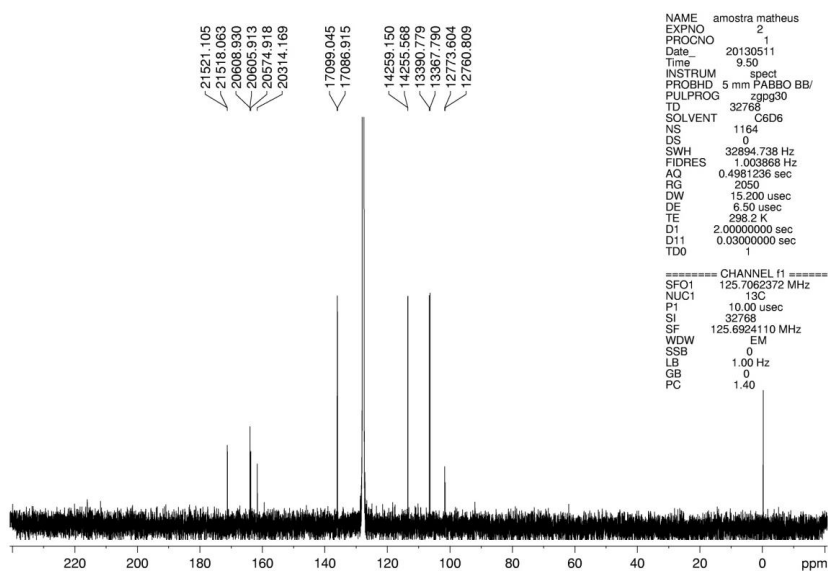
Page S5. ¹³C NMR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in CDCl₃, at 125.69 MHz.

Page S6. ¹H x ¹⁹F HETCOR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in CDCl₃, at 499.87 MHz for ¹H and 470.30 MHz for ¹⁹F.

Page S7. ¹H NMR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in CD₃CN, at 499.87 MHz.

Page S8. ¹³C NMR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in CD₃CN, at 125.69 MHz.

Page S9. ¹H x ¹⁹F HETCOR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in CD₃CN, at 499.87 MHz for ¹H and 470.30 MHz for ¹⁹F.

Figure S1. ^1H NMR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in C_6D_6 , at 499.87 MHz.Figure S2. ^{13}C NMR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in C_6D_6 , at 125.69 MHz.

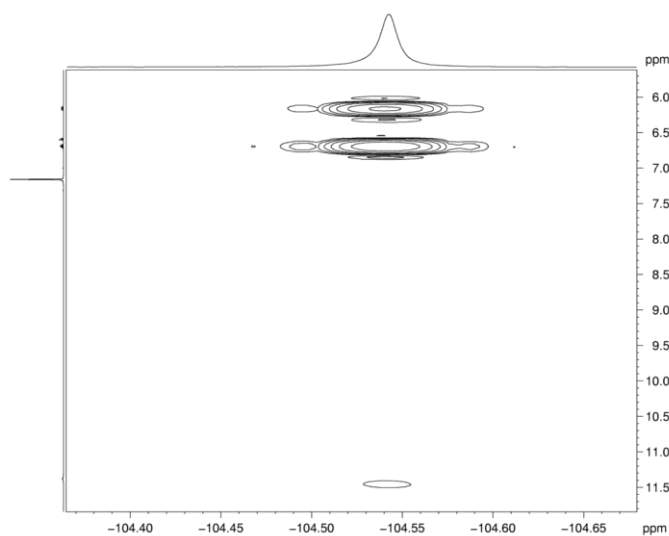


Figure S3. $^1\text{H} \times ^{19}\text{F}$ HETCOR spectrum of 6-fluorosalicic acid in C_6D_6 , at 499.87 MHz for ^1H and 470.30 MHz for ^{19}F .

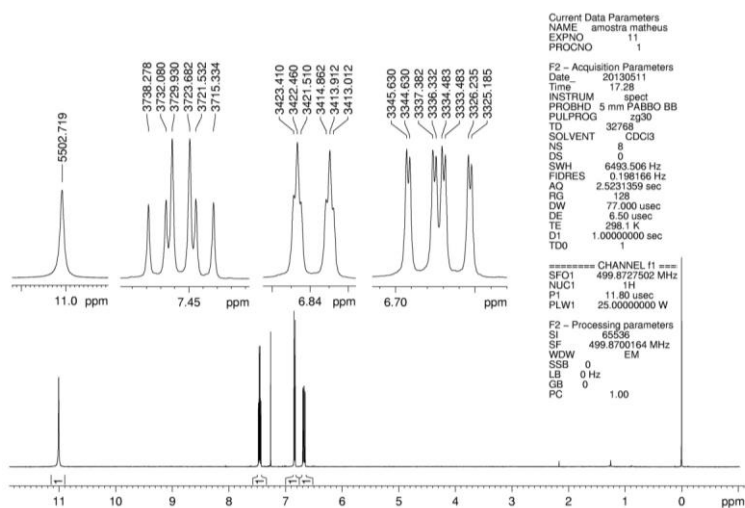


Figure S4. ^1H NMR spectrum of 6-fluorosalicic acid in CDCl_3 , at 499.87 MHz.

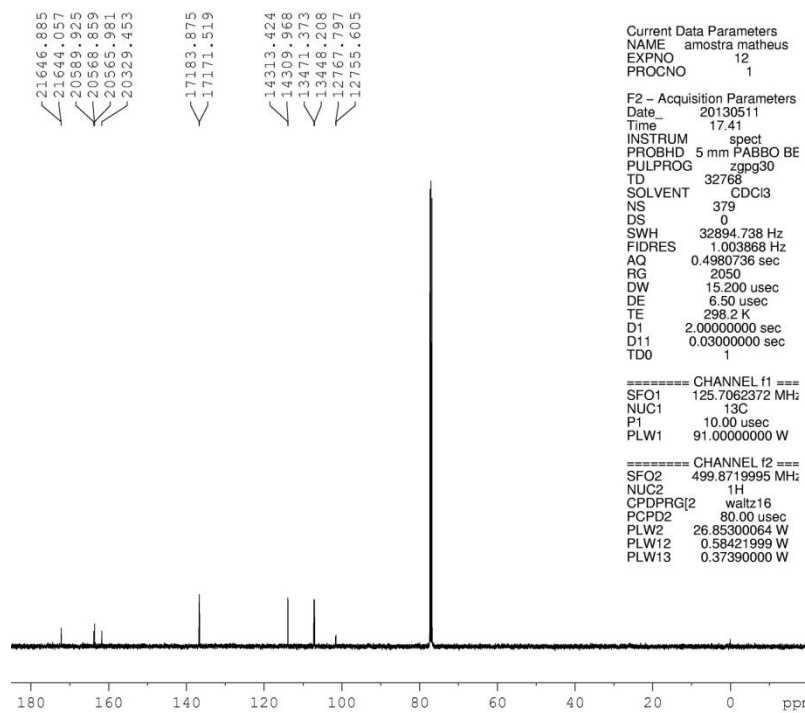


Figure S5. ^{13}C NMR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in CDCl_3 , at 125.69 MHz.

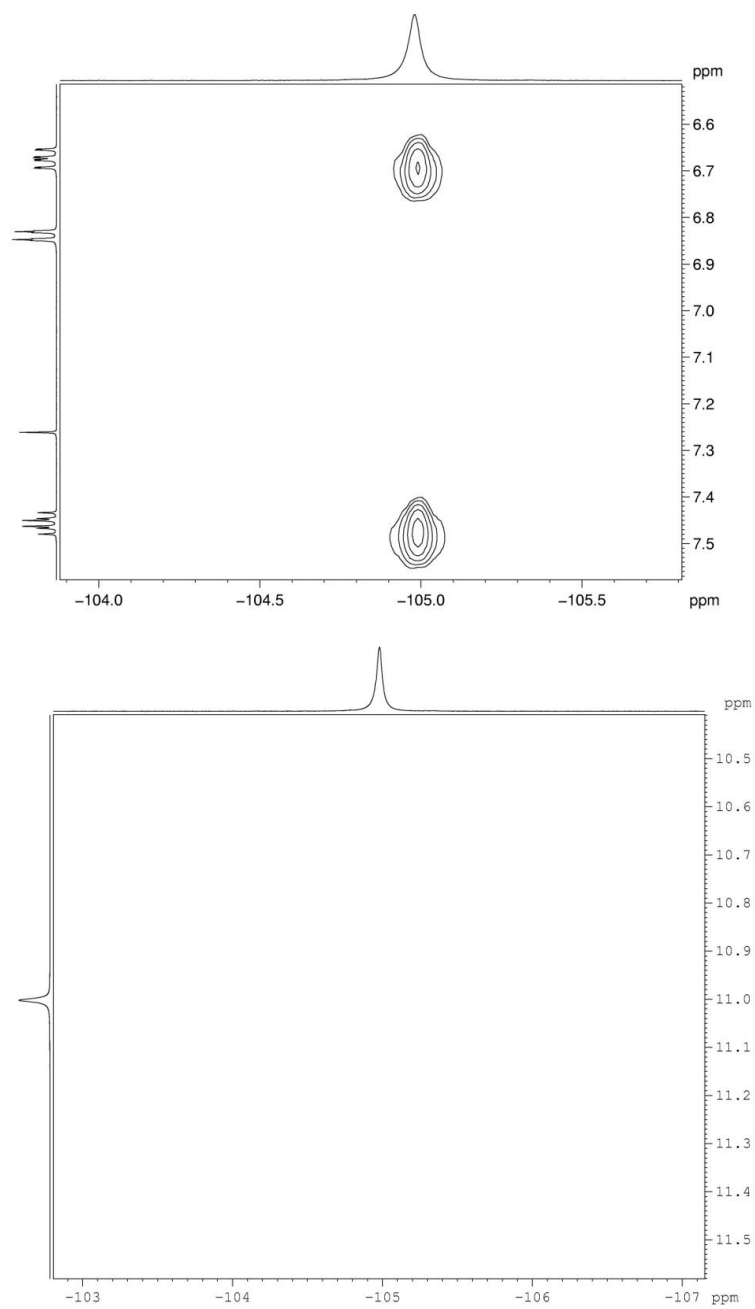


Figure S6. $^1\text{H} \times ^{19}\text{F}$ HETCOR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in CDCl_3 , at 499.87 MHz for ^1H and 470.30 MHz for ^{19}F .

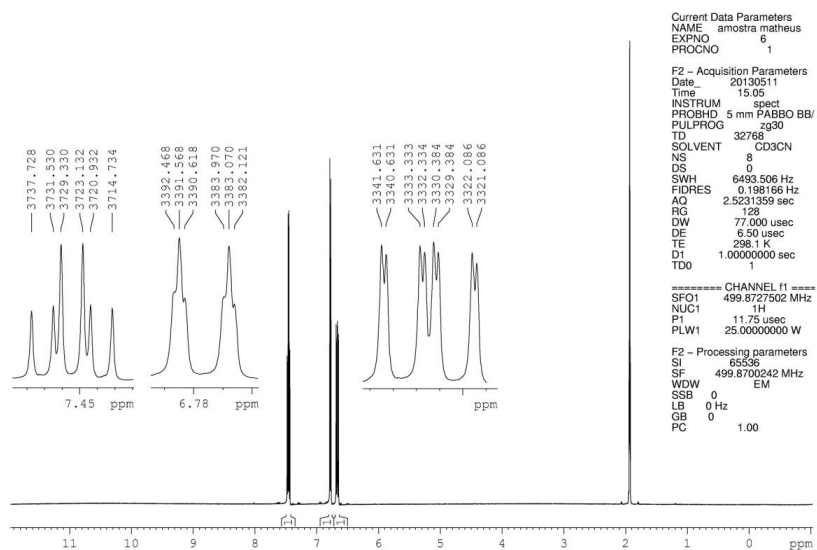


Figure S7. ^1H NMR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in CD_3CN , at 499.87 MHz.

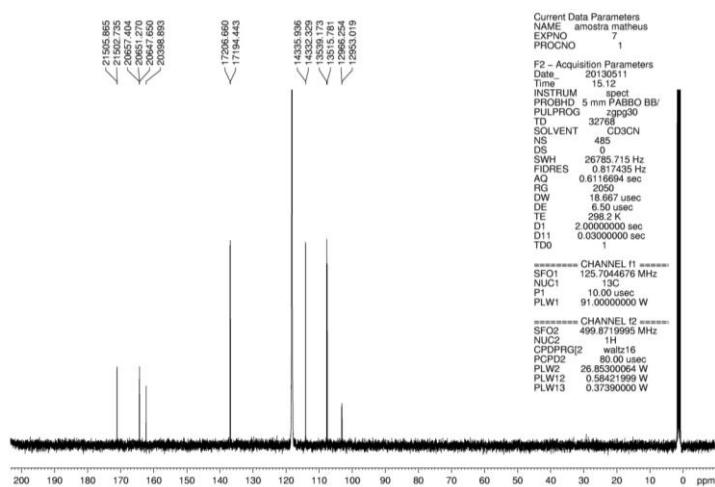


Figure S8. ^{13}C NMR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in CD_3CN , at 125.69 MHz.

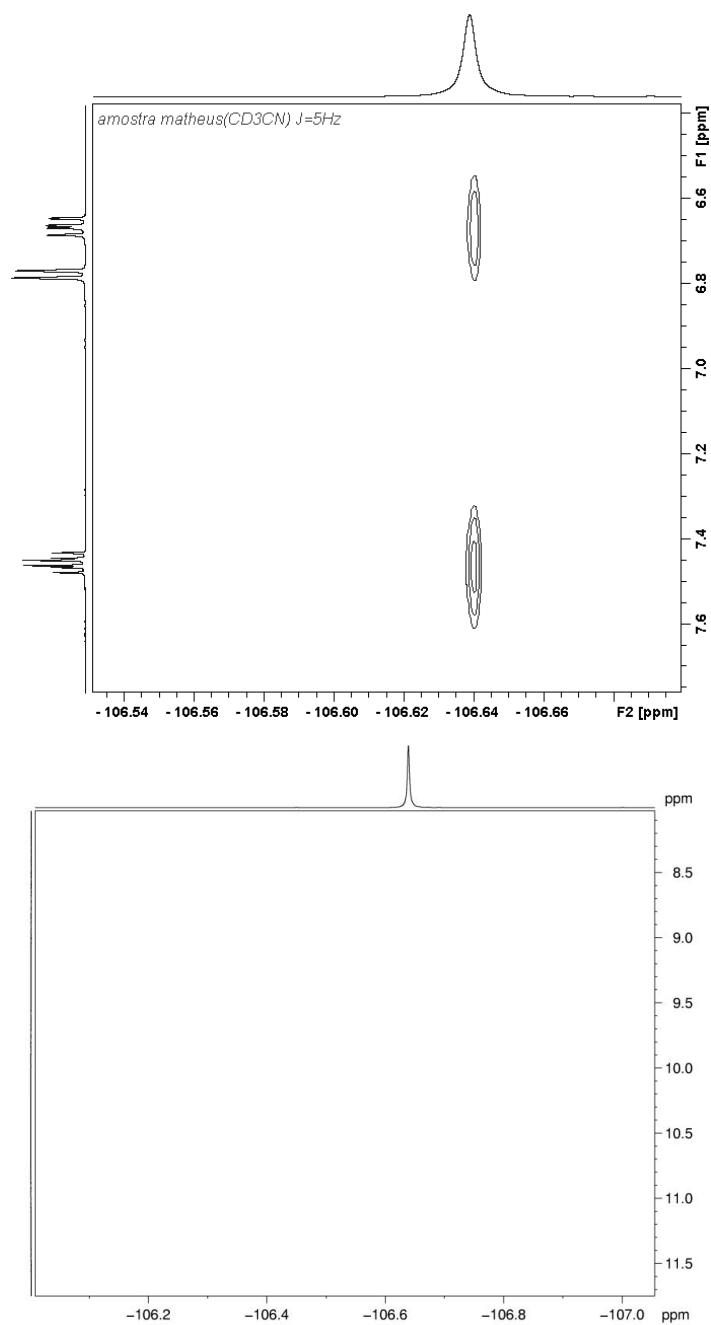


Figure S9. $^1\text{H} \times ^{19}\text{F}$ HETCOR spectrum of 6-fluorosalicicylic acid in CD_3CN , at 499.87 MHz for ^1H and 470.30 MHz for ^{19}F .

CONSIDERAÇÕES GERAIS

O estudo de interações intramoleculares nos compostos apresentados neste trabalho ajuda a esclarecer que, em muitos sistemas químicos, não é a ligação de hidrogênio a principal interação operante no equilíbrio conformacional. Foi visto que, em ácidos aminofluorbenzoicos, a interação $F\cdots H(O)$ pode competir com a $NH\cdots O=C$, de acordo com análise de AIM e NBO. Entretanto, as conformações que evitam repulsão estérica O/O ocorrem majoritariamente e, apesar da provável ocorrência da interação $F\cdots H(O)$ em **1c** na fase gasosa, a constante de acoplamento ${}^1hJ_{F,H}$ não pôde ser mensurada experimentalmente, devido à baixa população esperada para essas conformações, à acidez do hidrogênio carboxílico e também à baixa solubilidade desses compostos em solventes apolares.

A importância de compostos que contêm átomos de boro foi amplamente estudada por diversas linhas de pesquisa, em que as propriedades apresentadas foram exploradas para o desenvolvimento de diversos agentes bioativos de importância farmacológica, além de compostos de interesse agroquímico que afetam o crescimento e o desenvolvimento de plantas e, conseqüentemente, o rendimento de frutos, grãos e hortaliças. Aqui, a interação intramolecular $F\cdots B$ não foi observada teoricamente em ácidos 2-fluorfenilborônicos e o espectro de RMN de ${}^{11}B$ (em benzeno- d_6) não aponta acoplamento ${}^{17S}J_{F,B}$. Assim, em 2-X-fenilboranos, apenas bons doadores de elétrons, como $X = S, N$ e P , apresentaram interações do tipo $n_X \rightarrow p_B$, apesar de serem conformações pouco estáveis.

Por último, no estudo do ácido 6-fluorsalicílico, a interação $F\cdots H(O)$ não é a principal operante, mas afeta o equilíbrio conformacional, principalmente em soluções pouco polares. Isto mostra que a introdução do flúor em um fármaco pode impactar a estereoquímica, além das propriedades físico-

químicas de uma substância. Com isso, a referida interação não pode ser negligenciada no desenvolvimento de novos compostos bioativos em química farmacêutica e agrícola.